

Arteriopathia calcificans infantum

von

BERNT JUROWICH

aus Mühlheim an der Ruhr

1973 № 119

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. V. Becker)

Arteriopathia calcificans
infantum

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Bernt Jurowich
aus Mülheim an der Ruhr

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Pauly

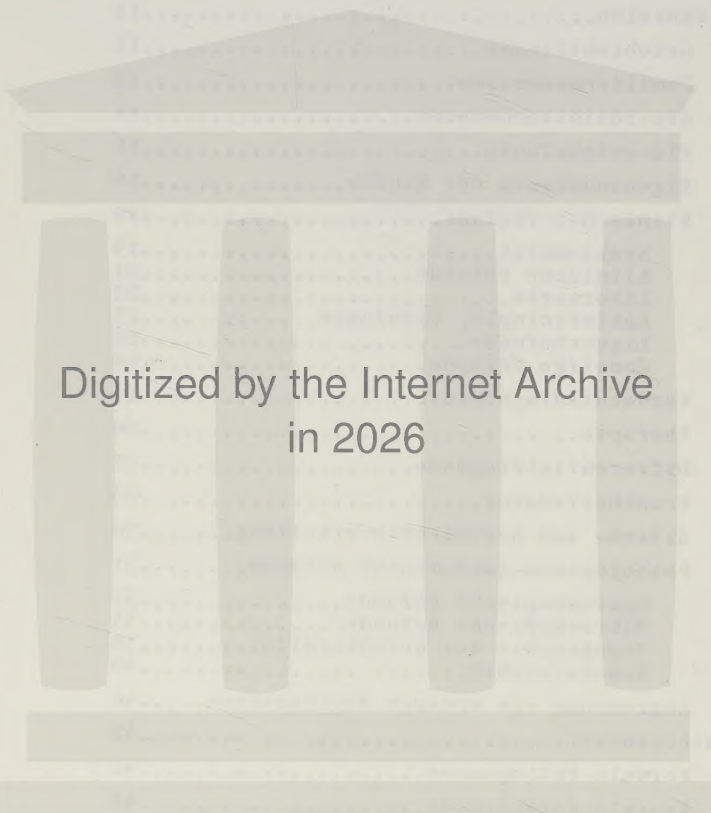
Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 20.2.1973

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

I n h a l t

	<u>Seite</u>
Einleitung.....	1
Beobachteter Fall.....	1
Anamnese.....	2
Klinischer Verlauf.....	3
Pathologisch-anatomischer Befund.....	5
Diskussion.....	11
Geschichtliches.....	11
Familienanamnesen.....	12
Graviditätsanamnesen.....	14
Placentabefunde.....	16
Eigenanamnesen der Kinder.....	16
Klinischer Verlauf.....	19
Symptomatik.....	19
Klinische Befunde.....	21
Laborwerte.....	23
Bakteriologie, Virologie.....	23
Liquorbefunde.....	24
Sonstige Befunde.....	24
Verdachtsdiagnosen.....	25
Therapie.....	26
Differentialdiagnose.....	27
Krankheitsdauer.....	29
Alters- und Geschlechtsverteilung.....	30
Pathologisch-anatomische Befunde.....	31
Makroskopische Befunde.....	31
Mikroskopische Befunde.....	34
Topographie des Gefäßbefalls.....	36
Todesursachen.....	40
Abgrenzung von anderen Angiopathien.....	40
Pathogenese.....	42
Formale Pathogenese.....	42
Kausale Pathogenese.....	44
Zusammenfassung.....	57
Literatur	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548408_0083

E i n l e i t u n g

Die Arteriopathia calcificans infantum (ACI) ist eine extrem seltene, ätiologisch und pathogenetisch ungeklärte Erkrankung mit infauster Prognose.

Sie tritt vornehmlich im Säuglingsalter auf. Ihr klinischer Verlauf ist sehr akut: die erkrankten Kinder geraten meist kurzfristig aus scheinbarem Wohlbefinden heraus in einen lebensbedrohlichen Zustand und ad exitum.

Erstmals wurde ein solcher Fall von DURANTE 1899 mitgeteilt. ZISCHKA gab dieser Erkrankung 1954 den Namen Arteriopathia calcificans infantum. Bisher wurden in der Literatur etwa 100 Fälle beschrieben.

Im folgenden berichten wir über einen eigenen Fall und erläutern anhand einer zusammenfassenden Analyse von 87 publizierten Fällen die Charakteristika der anamnestischen Daten, des klinischen Verlaufs und der pathologisch-anatomischen Befunde der Arteriopathia calcificans infantum. Wir wollen die ACI gegen andere Gefäßprozesse abgrenzen und die Hypothesen zur formalen und kausalen Pathogenese dieses seltenen Krankheitsbildes diskutieren.

B e o b a c h t e t e r F a l l

H.F. (Krankenblatt-Nr. 5c/1264 1968), ein männlicher Säugling im Alter von 11 Wochen, kam am 26.3.1968 um 18,30 Uhr in moribundem Zustand zur stationären Aufnahme in die Universitäts-Kinderklinik Erlangen.*)

*)Herrn Prof. Dr. A. Windorfer, Direktor der Universitäts-Kinderklinik Erlangen, danken wir für die freundliche Überlassung der Krankengeschichte.

Familienanamnese

Die Eltern und ein zwei Jahre älterer Bruder sind gesund. Auch in der Verwandtschaft finden sich keine auffälligen Krankheiten. Insbesondere konnten keine Erbkrankheiten, keine plötzlichen Todesfälle im Kindesalter und keine degenerativen Gefäß- oder Bindegewuserkrankungen eruiert werden.

Schwangerschaftsanamnese

Die Mutter war bei der Geburt 22 Jahre alt. Der Schwangerschaftsverlauf war regelrecht, keine infektiösen oder allergischen Erkrankungen während der Gravidität, keine Medikamente. Vor der Schwangerschaft wurden keine oralen Antikonceptiva eingenommen. Die Entbindung erfolgte zum errechneten Termin, das Kind war bei spontaner Geburt 3500 g schwer, atmete spontan, war lebensfrisch und wies alle Reifezeichen auf.

Eigenanamnese

Bis zum Auftreten der ersten Krankheitszeichen entwickelte sich das Kind normal. Nach sechswöchiger Stillzeit wurde die Ernährung auf 5 x 150 g Griesbrei umgestellt. Außer der Rachitisprophylaxe (2 x 5 mg Vigantol) erhielt das Kind keine Medikamente oder Impfstoffe.

Am Nachmittag des Einweisungstages schrie der Knabe plötzlich schrill auf. Die herbeieilende Mutter fand ihr Kind in sehr blassem Zustand, Lippen und Händchen waren cyanotisch, die Extremitäten deutlich unterkühlt. Der sofort benachrichtigte Hausarzt veranlaßte die unmittelbare Einweisung in ein nahegelegenes Kreiskrankenhaus, von dort aus erfolgte schon eine Stunde nach Auftreten der ersten Symptome die Verlegung in die Universitäts-Kinderklinik Erlangen.

Klinischer Verlauf

Ein gut entwickelter männlicher Säugling kommt in moribundem Zustand zur stationären Aufnahme. Haut und sichtbare Schleimhäute sind extrem blass, kalter Schweiß steht auf der Stirn. Die Extremitäten sind kalt und marmoriert, periphere Pulse sind nicht tastbar. Die Atmung ist flach und zum Teil schnappend. Es besteht eine ausgeprägte Tachycardie von etwa 300 Schlägen pro Minute. Die Herztöne sind rein, die Leber ist 2 QF unter dem rechten Rippenbogen palpabel. Die Lungen sind seitengleich beatmet, die Atemgeräusche normal. Skelettsystem, Fontanellen und Reflexstatus zeigen keine pathologischen Besonderheiten. Es bestehen keine Anzeichen für Rachitis oder Mißbildungen. Lymphdrüsen sind nicht tastbar. Es wird die Verdachtsdiagnose einer akuten Virusmyocarditis gestellt.

Wegen des lebensbedrohlichen Zustandes applizierte man sofort 10 mg Prednison intravenös und zusätzlich 20 mg Cortisonacetat und Lanatosid C sowie ein Kreislaufstimulans. Trotz dieser Maßnahmen verschlechterte sich der Zustand innerhalb kürzester Zeit zusehends. Das Hautcolorit wurde grau-cyanotisch, es kam kurzfristig zu generalisierten Krämpfen. Klinisch bestanden keine meningitische Zeichen, die spätere Auswertung der Lumbalpunktion ergab keine Normabweichungen der Liquorwerte. Das Kind stöhnte ununterbrochen, die Atemfrequenz betrug etwa 90/min.

Die Thoraxaufnahme im Liegen zeigte ein deutlich vergrößertes Herz, die Lungendurchblutung war vermehrt, es wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer Bronchitis mit Peribronchitis geäußert. Verkalkungen waren nicht nachweisbar (Abb. 1).

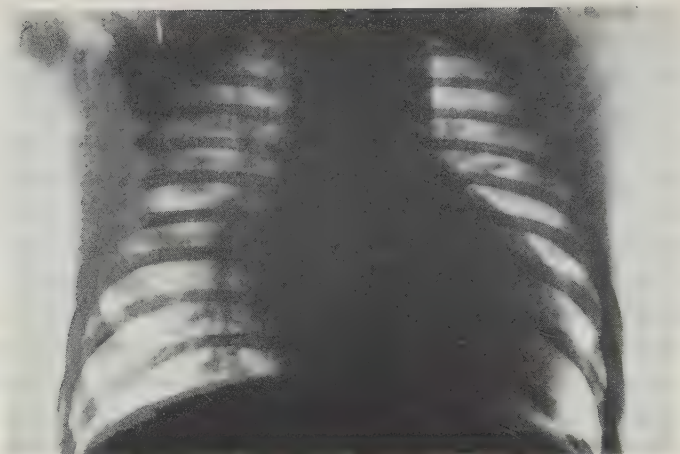


Abb. 1: Thoraxaufnahme im Liegen

Die Herzfrequenz sank auf 220/min, das Kind wirkte aber nur unwesentlich ruhiger. Die Aufnahmetemperatur von $35,0^{\circ}\text{C}$ stieg auf $36,5^{\circ}\text{C}$. Es wurde erneut Cortisonacetat verabreicht, außerdem 50 mg Totocillin^R intramuskulär. Die peripheren Pulse waren kurzfristig wieder tastbar. Wegen der wieder zunehmenden Unruhe wurden 4 Tropfen Somnifen^R verabreicht. Noch vor der elektrokardiographischen Untersuchung, acht Stunden nach dem Auftreten der ersten Krankheitszeichen, trat plötzlich der Exitus letalis ein. Der Herzstillstand konnte weder durch indirekte Herzmassage noch durch intrakardiale Injektionen von Lobelinum hydrochloricum und Adrenalin-Lösung überwunden werden.

Aus postmortal entnommenem Blut wurden Transaminasen und Dehydrogenasen bestimmt: GOT 247,0; GPT 105,8; LDH 1145,0; HBDH 660,0 und MDH 926,0. Der Urinbefund war unauffällig, die Elektrolyte im Serum lagen im Normbereich.

Klinisch wurde die Verdachtsdiagnose einer akuten Virusmyocarditis gestellt, differentialdiagnostisch zog man eine Encephalitis in Betracht.

P a t h o l o g i s c h - a n a t o m i s c h e r
B e f u n d

Zur Obduktion (S-Nr. 190/1968, Sekant: Dr. W.Rösch) gelangt die Leiche eines altersgemäß entwickelten, 67 cm langen und 6000 g schweren, 11 Wochen alt gewordenen männlichen Säuglings ohne äußere Mißbildungen.

Makroskopisch imponiert besonders der Befund des Herzens. Der linke Ventrikel ist leicht hypertrophiert, es besteht eine deutliche Dilatation beidseits. Auf der Oberfläche fallen die Koronararterien als prominente, plump geschlängelte Gefäßrohre auf (Abb. 2). Sie sind von weißlich-gelber Farbe und zeigen teils bizarre knötchenförmige, harte Auftreibungen (Abb. 3) und teils langstreckige röhrenförmige, weiße, kalkharte Wandverdickungen (Abb. 4). Eine longitudinale Eröffnung der Herzkranzarterien gelingt nicht. Auf mehreren transversalen Schnitten erkennt man, daß das Lumen teils röhrenförmig, teils segmental hochgradig stenosierte ist. Thrombosen sind nicht auffindbar. Auf der Schnittfläche des Myocards des linken Ventrikels fallen netzartig konfluierende, vorwiegend subendocardial lokalisierte grau-weiße Bezirke auf. Frische Nekrosen sind nicht nachweisbar. Bei der Sektion der übrigen Organe fallen nur eine leicht blutgestaute Leber und umschriebene petechiale Magenschleimhautblutungen auf. Die großen Arterien sind zartwandig, die Intima überall regelrecht.



Abb. 2: Blick auf die Hinterwand des Herzens mit deutlich prominenten, plump geschlängelten Koronararterienästen.

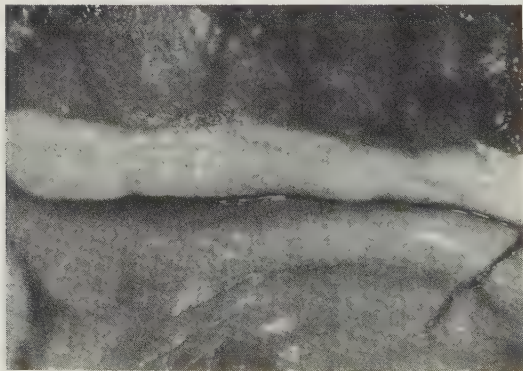


Abb. 3: Segmentale röhrenförmige Verkalkung des mittleren Abschnitts des Ramus circumflexus der linken Herzkranzarterie (nach Formolfixation).

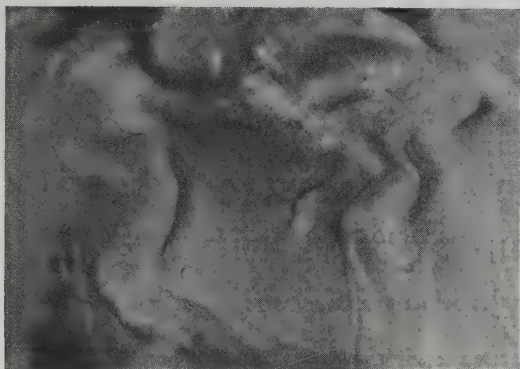


Abb. 4: Stark geschlängeltem und prominenter
Ramus ventricularis dexter (rechts)
und Ramus marginalis der rechten
Herzkranzarterie (nach Formolfixation)

Mikroskopische Befunde

Histologisch sieht man an der Intima-Media-Grenze der Koronararterien in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung unterschiedlich ausgeprägte, homogen blaue Ablagerungen, für die die Kossa- und Turnbull-Reaktion positiv ausfallen. Neben staubförmigen Kalkniederschlägen fallen vereinzelte exzentrische Plaques und vornehmlich konzentrische Kalkringe sowie bizarre grobe Schollen auf. Je nach Grad der Verkalkung ist die Media zentral partiell destruiert bis vollkommen ersetzt. Dieastica-van-Gieson-Färbung zeigt, daß die Membrana elastica interna in den verkalkten Bezirken die typisch gewellte Struktur verloren hat, frakturiert und fragmentiert ist. Parallel zum Grad der Verkalkung finden sich aus lockerem fibrillärem Bindegewebe bestehende Intimaproliformationen, die teilweise fast das gesamte Lumen der Koronararterie ausfüllen, nur hier und da sind in diesen Abschnitten noch winzige Restlumina zu erkennen.

In der Muskulatur des linken und rechten Ventrikels sieht man ausgedehnte, unterschiedlich alte, vorwiegend subendokardial lokalisierte, netzförmig konfluierende Myokardfaser-schwien. Im Zentrum der feinen Muskelfaseruntergänge fallen einzelne verkalkte Faserreste auf. Daneben finden sich frische gruppenförmige Nekrosebezirke, die größtenteils reaktionslos sind und nur vereinzelt eine spärliche leukozytäre Randreaktion aufweisen.

Die Aortenwand läßt histologisch einen normalen Wandaufbau erkennen, andere Arterien wurden nicht untersucht.

In den Präparaten der parenchymatösen Organe ließen sich nur in der Niere pathologische Gefäßbefunde erheben. Vereinzelt wurde hier eine diskrete Verkalkung der Vasa afferentia gefunden.

Postmortal entnommener Stuhl, Liquor, Blut, Gehirn und Herzmuskel wurde zur virologischen Untersuchung eingesandt. In je drei verschiedenen Gewebskulturen war kein Virus isolierbar.

Diagnose

Arteriopathia calcificans infantum mit Prädisposition der Koronararterien und chronischer Koronarinsuffizienz.

Todesursache: Akute Koronarinsuffizienz.

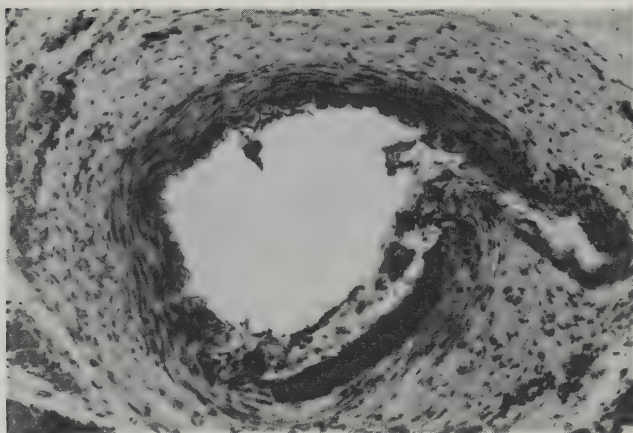


Abb. 5: Proximaler Hauptstamm der rechten Kranzarterie mit Kalkspange an der Intima-Media-Grenze (HE, 50mal).

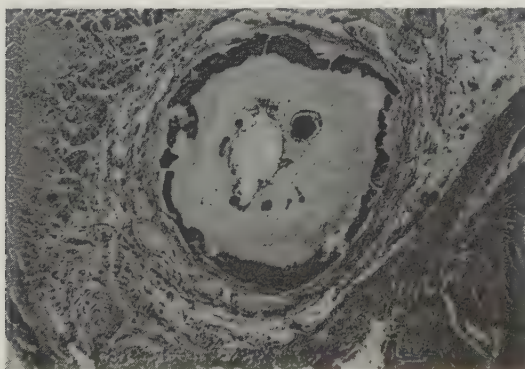


Abb. 6: Ramus marginalis der rechten Kranzarterie mit ausgeprägtem, teilweise frakturiertem Kalkring, der die Media weitgehend ersetzt. Lockere Intimaproliferationen mit zwei kleinen Restlumina (HE, 50mal).

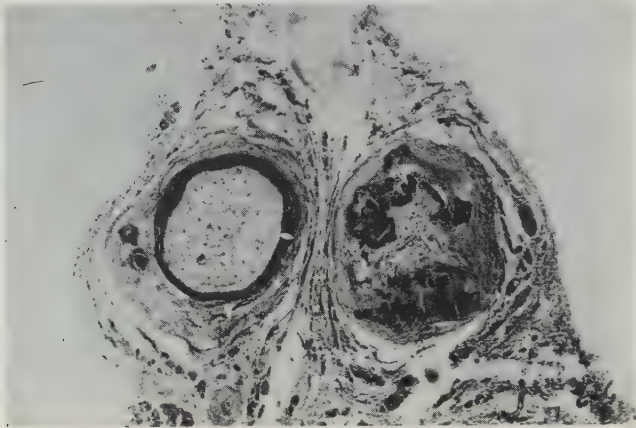


Abb. 7: Periphere Aufzweigung des Ramus descendens anterior der linken Kranzarterie: links ersetzt ein Kalkring die Media, lockere Intimaprolierationen füllen fast das gesamte Lumen aus, rechts ist der Kalkring grobschollig zerfallen (HE, 50mal).

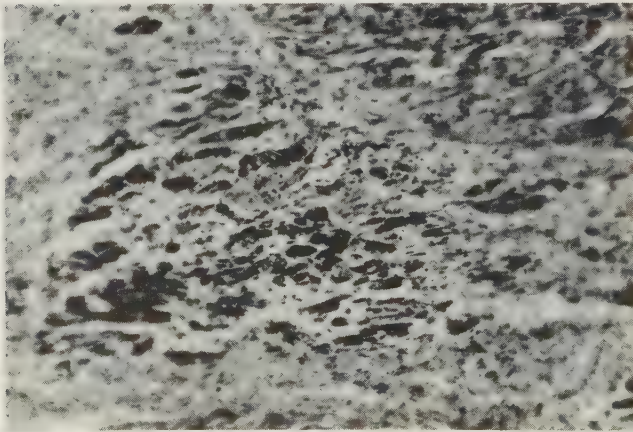


Abb. 8: In den disseminierten Herzmuskelfaserschwielern finden sich immer wieder staubförmige Kalkeinlagerungen (HE, 200mal).

D i s k u s s i o n

Geschichtliches

DURANTE beschrieb 1899 erstmals eine generalisierte kindliche Calcinose der Arterien, ohne allerdings die Beteiligung der Koronararterien zu erwähnen. Ob der von JAKOBSTHAL 1900 als Myokarditis gedeutete Fall einer Papillarmuskelverkalkung bei einem drei Wochen alt gewordenen Mädchen als Arteriopathia calcificans infantum eingeordnet werden kann, ist zweifelhaft. Dagegen stimmt die Beobachtung von BRYANT und WHITE (1901) mit den späteren Beschreibungen des Krankheitsbildes überein. Im Jahre 1914 erkannte JAFFE die Ähnlichkeit des morphologischen Bildes mit dem der Adrenalinvergiftung, was SURBEK 1917 als ätiologischen Faktor wegen der fehlenden Medianekrosen ablehnte. VEROCAY (1920) diskutierte einen kausalen Zusammenhang mit der angeborenen Syphilis. FORRER (1930) äußerte zum ersten Mal den Verdacht der familiären Häufung dieser Erkrankung. Einen größeren Überblick über mögliche Entstehungsursachen finden wir bei IFF 1930, eine erste Zusammenstellung der bis dahin publizierten Fälle bei BAGGENSTOSS 1941. Mit der ACI befaßte sich eingehend STRYKER 1946, der selbst 5 Fälle veröffentlichte und die ACI differentialdiagnostisch von anderen Koronarerkrankungen im Kindesalter abgrenzte. MENTEN und FETTERMAN (1948) wiesen erstmals ein Auftreten der ACI bei Geschwistern nach. COCHERANE beschrieb 1954 6 Fälle. Ein Jahr später gab ZISCHKA dieser Krankheit aufgrund der morphologischen Verschiedenheit gegenüber anderen Gefäßprozessen den Namen Arteriopathia calcificans infantum, der heute allgemein anerkannt ist. Die morphologische Abgrenzung wird erhärtet durch die Arbeit von REIMER (1960), der auch auf die unterschiedliche Altersverteilung hingewiesen hat. Zu Lebzeiten wurde diese Erkrankung zum ersten

Mal von WEENS 1956 diagnostiziert. Eine Koronarangiographie wurde von BEUREN und Mitarbeitern 1969 durchgeführt. Die letzten der von uns ausgewerteten Publikationen stammen aus dem Jahre 1970 von PAINE bzw. HAMILTON-GIBBS.

Eine zeitliche oder klimatisch, geographisch oder rassisch bedingte Häufung der ACI wurde nicht beobachtet.

Familienanamnesen

Familiäre Häufung

In unserem Falle ist eine familiäre Häufung nicht vorhanden, ein zwei Jahre alter Bruder ist gesund.

Eine echte familiäre Häufung wurde bei vier Geschwisterpaaren nachgewiesen (HUNT 1957, MENTEN 1948, MORAN und BECKER 1959, SCHORNAGEL 1956).

Ein Geschwisterchen der zwei Fälle von MENTEN verstarb unter ähnlichen Symptomen, wurde jedoch nicht obduziert. Diese Angabe findet sich in vier weiteren Arbeiten (DONAT 1946, FORRER 1930, MEURMAN 1965, STRYKER 1946). DONAT berichtet über zwei Kinder, die anderen Autoren über je ein Kind.

Totgeburten bzw. kindliche Todesfälle unter nicht bekannten Umständen werden in fünf Arbeiten erwähnt (CREVELD 1941, IVEMARK 1962, KOOIKER 1955, MEURMAN 1965, STRYKER 1946).

In zwei der betroffenen Familien (GOWER 1963, ROSENFELD 1962) leben geistig retardierte Kinder, allerdings neben einer relativ großen Zahl (5 bzw. 4) gesunder Geschwister.

Insgesamt sind in 31 von 87 Fällen Angaben über Geschwisterzahl und -erkrankungen vorhanden:

- nachgewiesene Häufung viermal, davon zwei Fälle mit zusätzlich gesunden Kindern (HUNT 1957, SCHORNAGEL 1956),

- ähnliche Todesfälle fünfmal, davon ein Fall mit zusätzlich gesunden Kindern (MEURMAN 1965),
- unklare Todesfälle fünfmal, davon zwei Fälle mit zusätzlich gesunden Kindern (MEURMAN 1965, IVE-MARK 1962),
- kranke lebende Geschwister ohne Anhalt für ACI zweimal, davon zwei Fälle mit zusätzlich gesunden Kindern (GOWER 1963, ROSENFELD 1962),
- nur gesunde Geschwister, wie in unserem Falle, zehnmal. Die Geschwisterzahl liegt zwischen eins und fünf (Durchschnitt 2,4),
- erstes und bis zum Tode einziges Kind sechsmal (BIGNAMI 1960, GABILAN 1966, MENTEN 1948, RICHART 1959, SURBEK 1917, ZISCHKA 1955),
- geklärte Todesursache eines weiteren Kindes einmal (TRAISMAN 1956).

Eine statistisch fundierte Aussage ist aufgrund dieser Daten nicht möglich. Die familiäre Häufung der ACI ist jedoch relativ hoch. Die Todesfälle unter ähnlichen Symptomen lassen aber differentialdiagnostisch ein breites Spektrum an Erkrankungs-möglichkeiten offen, so daß sie nicht als weitere Fälle von ACI mit familiärer Häufung eingeordnet werden können.

Elterliche Vorerkrankungen

Die Eltern des von uns beschriebenen Säuglings waren gesund.

In den ausgewerteten Arbeiten wird über 13 elterliche Vorerkrankungen berichtet:

- Lues bestand bei einer Mutter (VEROCAY 1920), sie war nach der Entbindung WAR-positiv, die Dauer der Erkrankung ist nicht bekannt. Ein Elternpaar stand lediglich unter Lues-Verdacht (DURANTE 1899);

- Nephritis wurde anamnestisch bei einer Mutter erhoben (IFF 1931), diese Erkrankung lag jedoch zeitlich vor der Schwangerschaft und galt zu Beginn der Gravidität als ausgeheilt;
- Lungentuberkulose machte der Vater eines Kindes durch (PATHENHEIMER 1965);
- "schilddrüsenkrank" war eine Mutter (PATHENHEIMER 1965), genauere Angaben fehlen. Die Erkrankung lag Jahre vor Beginn der Schwangerschaft;
- allergische Erkrankungen traten in sechs Familien auf (BICKEL 1963, CREVELD 1941, LIPMAN 1951, MENTEN 1948, STRYKER 1946);
- Diabetes mellitus hatte eine Mutter (GOWER 1963);
- Pseudoxanthoma elasticum wurde bei einer Mutter diagnostiziert (HAMILTON-GIBBS 1970).

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, daß zwei Elternpaare blutsverwandt waren (MEURMAN 1965, RUYS 1958).

Graviditätsanamnesen

Die Schwangerschaft war in unserem Fall regelrecht. Die Mutter war bei Geburt des Kindes 22 Jahre alt, sie hatte keine Medikamente eingenommen. Auch in der Literatur fällt keine Bevorzugung von Kindern älterer Mütter auf. Es finden sich allerdings nur in 15 von 85 Fällen Angaben über das Alter der Mutter. Das Durchschnittsalter dieses Kollektivs beträgt 26,7 Jahre, die jüngste war 14 Jahre alt (STRYKER 1946), die älteste 42 Jahre (GOWER 1963). Auch der Schwangerschaftsverlauf zeigt in den meisten Fällen keine Besonderheiten. In 42 von 54 Fallbeschreibungen, in denen die Graviditätsanamnese angegeben wird, ergab sich kein Hinweis auf mütterliche Erkrankungen während

der Schwangerschaft (80 %). Nur in 12 Fällen wird über folgende, teils kombinierte Auffälligkeiten berichtet:

- Hydramnion wird 5mal erwähnt (BACON 1964, IFF 1931, IVE MARK 1962 Fall 1 und 2, JAFFE 1914), Angaben zur Entstehungsursache fehlen;
- Frühgeburten waren 8 der beschriebenen Fälle (BACON 1964, DURANTE 1899, IFF 1931, IVE MARK 1962 Fall 1 und 2, PATHENHEIMER 1965, SLADDEN 1952, STRYKER 1946);
- aus Steißlage wurde 2mal entbunden (ENDERLE 1969, CREVELD 1941), der Fall von PATHENHEIMER 1965 wurde aus Beckenendlage extrahiert;
- Nabelschnurvorfall einmal (RICHART 1959, Fall 1);
- komplikationsloser Nabelschnurriß einmal (RICHART 1959, Fall 2);
- Sectio caesarea wurde einmal durchgeführt wegen Diabetes der Mutter (GOWER 1963, Fall 1);
- aufsteigender Harnwegsinfekt zwei Wochen vor der Entbindung einmal (BACON 1964);
- unbehandelte Angina tonsillaris in mens V (BECKER 1969);
- leichte Schwangerschaftstoxikose (PRIOR 1948, Fall 2);
- Nierenerkrankung seit mens IV, die zu starken Ödemen in mens VI führte, während der Erkrankung salzarme Diät, Heilung vor der Entbindung (HAUSE 1947);
- Ascariseier im Stuhl (CREVELD 1941, Fall 2), diese Mutter neigte ausserdem zu Ekzemen;
- Verdacht auf Otitis in der Endphase der Schwangerschaft (SURBEK 1917);
- Emesis wird dreimal erwähnt (BACON 1964, SURBEK 1917, WAHLGREN 1952).

Über die Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft wird wenig Auskunft erteilt:

- Lobelin und Coffein enthaltende Medikamente wurden einmal nachweislich während der ganzen Schwangerschaft eingenommen (CREVELD 1941, Fall 1);
- "viel Kalk" ohne ärztliche Anweisung während mens III und IV (RUYS 1958, Fall 2);
- Eisenpräparate in mens IV (HILGENBERG 1961);
- Methyamphetamin, Thioridiazin, Chlordiazopoxid (HAMILTON-GIBBS 1970).

Placentabefunde

Die Placenta unseres Falles wurde nicht untersucht. Das gilt auch für die überwiegende Anzahl der Literaturfälle, insgesamt liegen nur 6 Angaben vor:

- zwei der makroskopisch untersuchten Placenten wiesen keinen pathologischen Befund auf, eine histologische Untersuchung wurde deshalb nicht durchgeführt (PATHENHEIMER 1965, RICHART 1959, Fall 2);
- Placentainfarkte in größerer Anzahl werden einmal beschrieben (RICHART 1959, Fall 1);
- Kalkablagerungen im Zottenstroma und den intervillösen Räumen wurde dreimal als histologischer Befund erhoben (IVEMARK 1963, Fall 1 und 2, IFF 1931). Die Placentagefäße waren nicht verkalkt, im Fall von IFF fanden sich Kalkschollen in der Media der Nabelvene und -arterie.

Eigenanamnesen der Kinder

Der von uns beobachtete Knabe war nach spontaner Geburt bis zum Auftreten der ersten Symptome, die innerhalb von 8 Stunden zum Tode führten, immer

"gesund" gewesen. Auch in 59 % der publizierten Fälle sind die Eigenanamnesen völlig unauffällig. Im einzelnen werden folgende Besonderheiten berichtet:

1. Mißbildungen (8 Fälle):

- Rectumatresie (GREENSTEIN 1951)
- vollständige Athyreose (HOELZER 1940)
- Oesophagus-Atresie, Ventrikelseptumdefekt und Pulmonalstenose (IVEMARK 1962, Fall 2)
- Ventrikelseptumdefekt (MORAN und STEINER 1965)
- Kryptorchismus (RUYS 1958, Fall 1)
- rechter Fuß mit nur 4 Zehen und Syndactylie, Trennung des Mittel- und Oberlappens der rechten Lunge unvollständig, tiefe Fissur zwischen Rest des linken Oberlappens und der Lingula (KOOIKER 1955)
- Trisomie 18 (ROSENFELD 1962)
- "diverse Anomalien" (STRYKER 1946).

2. Begleiterkrankungen

a) Infektionen (6mal):

- Lues connata bestand bei einem Kind (VEROCAY 1920), bei der Therapie mit Salvarsan und Quecksilber wurde Hg erheblich überdosiert.
- Nabelinfektion (DURANTE 1899)
- Nabelgranulom und Fieber im Alter von 3 Wochen (FORRER 1930)
- Atemwegsinfekt 3 Wochen ante mortem (HAMILTON-GIBBS 1970)
- ungeklärter Infekt lange vor dem Tode (HOLM 1967)
- das Kind mit der Rectumatresie litt an einer beidseitigen Pyelonephritis, die von einer Sepsis begleitet wurde (GREENSTEIN 1951).

b) Andere (8mal):

- Hypertonie bestand zweimal (HOLM 1967, WEENS 1956, Fall 2). Beides sind Fälle mit einer Krankheitsdauer von ca. einem halben Jahr von insgesamt 9 Kindern, die die ACI länger als einen Monat überlebten.
- Hydronephrose wurde einmal beobachtet (BRYANT 1901)
- ungeklärte Polyurie seit der Geburt (HAUSE 1947)
- unerklärliche Dehydration (GABILAN 1966)
- kurzfristige Parese des rechten Armes (SURBEK 1917)
- Bruchoperation (keine näheren Angaben, ENDERLE 1969)
- Rectumoperation (keine näheren Angaben, NIELSEN 1961, Fall 1).

3. Rachitisprophylaxe und Impfungen:

- Vitamin D wurde 9 der Kinder prophylaktisch zugeführt in Form von Vigantol, wie in unserem Falle, Percomorph-Oil, Oleovit, Drisdol oder Lebertran (BODNER 1962, ENDERLE 1969, FIELD 1946, LIPMAN 1951, MENTEN 1948, MEURMAN 1965, HAUSE 1947, PRIOR 1948, STRYKER 1946). Die Dosierung lag immer im Normalbereich.
- Nur einmal wurde eine komplikationslose BCG- und Pockenschutzimpfung erwähnt (ENDERLE 1969).

In diesem recht umfangreichen Katalog an Vorerkrankungen oder Begleiterkrankungen finden sich keine Bevorzugungen bestimmter Krankheiten.

Klinischer Verlauf

Symptomatik

Im allgemeinen treten die ersten Symptome plötzlich aus scheinbarem Wohlbefinden heraus auf, wie auch bei dem von uns beschriebenen Säugling. Hierfür ist auch die Beobachtung von SCHEIDEGGER (1939) typisch: einen Tag vor dem Tod wurde das von ihm beobachtete Kind bei einer routinemäßig durchgeführten Reihenuntersuchung als völlig gesund bezeichnet (siehe auch Abb. 9).

Die Erstsymptome waren in unserem Fall eine Zyanose, Schweißausbrüche und subfebrile Temperaturen. Zusätzlich entwickelte sich eine Tachykardie und Atembeschwerden. Zyanose und Dyspnoe sind auch in der Literatur als häufigste Erstsymptome beschrieben, gefolgt von abdominellen Beschwerden und Anorexie (siehe Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1: Häufigkeit der Erstsymptome

<u>Symptom</u>	<u>Häufigkeit in %</u>
a Atembeschwerden	76,3
b Zyanose	67,2
c abdominelle Beschwerden	35,3
d Anorexie	30,6

Bei den Atembeschwerden handelt es sich überwiegend um plötzliches Auftreten einer heftigen Dyspnoe, seltener stand eine ausgeprägte Tachypnoe im Vordergrund. Die Zyanose kündigt meist schon die präfinale Phase der Erkrankung an. Erbrechen und starke Durchfälle sind die häufigsten abdominellen Beschwerden.

In vielen Fällen ist die Anorexie das erste Symptom überhaupt, es veranlaßt die Eltern meist jedoch noch nicht zur Heranziehung eines Arztes.

Tabelle 2: Häufigkeit des Zusammen-
treffens der Erstsymptome

<u>Symptome</u>	<u>Häufigkeit in %</u>	<u>Symptome</u>	<u>Häufigkeit in %</u>
nur a.....	11,7	b, d.....	1,2
nur b.....	12,9	c, d.....	1,2
nur c.....	2,3	a, b, c.....	12,9
nur d.....	0,0	a, b, d.....	5,8
a, b.....	22,2	a, c, d.....	2,3
a, c.....	2,3	b, c, d.....	1,2
a, d.....	2,3	a, b, c, d....	10,5

Aus Tabelle 2 ergibt sich, daß Atembeschwerden und Zyanose besonders häufig zusammentreffen, relativ häufig ist auch die Kombination dieser zwei Symptome mit abdominellen Beschwerden. Die Anorexie entgeht wahrscheinlich häufig der Aufmerksamkeit der Eltern.

Folgende 10 Fälle sind ohne klinische Angaben publiziert: DURANTE 1899, IFF 1931, JAFFE 1914, JAKOBSTHAL 1900, NIELSEN 1961, Fall 1, ROSENFELD 1962, RICHART 1959, Fall 2, STRYKER 1946, Fall 3, 4, 5.

Wie in unserem Fall wurden annähernd 60 % der Kinder moribund in die Klinik eingeliefert. Die Anorexie gibt meist noch keinen Anlaß zur Sorge, der Arzt wird erst bemüht, wenn heftige abdominelle Beschwerden oder eine allgemeine Unruhe auftreten. Die Klinikeinweisung erfolgte meist erst bei bedrohlicher Symptomatik: heftige Dyspnoe und Zyanose.

Klinische Befunde

In unserem Fall stand neben den oben genannten Symptomen eine ausgeprägte Tachykardie im Vordergrund, der Auskultationsbefund war unauffällig. Das Röntgenbild des Brustkorbes zeigte eine deutliche Kardiomegalie. Die Transaminasenerhöhung im Serum wurde als ausgeprägter Myokardschaden gedeutet.

Die in der Literatur erwähnten Auskultationsbefunde waren ebenfalls unauffällig. Eine Tachykardie bestand nicht immer. Schreien, Schweißausbrüche und deutlich abgekühlte Extremitäten - wie in unserem Fall - wurden nur noch zweimal vorgefunden (BAGGEN-STOSS 1941, REIMERS 1960). Eine Lebervergrößerung wurde dagegen auch häufig beobachtet, selten war die Milz tastbar.

Objektive Befunde, wie Röntgenaufnahmen, EKG etc., liegen nur in geringer Zahl vor, was wohl in der Tatsache begründet sein dürfte, daß bei dem zumeist foudroyanten Verlauf keine Zeit für eine aufwendigere Diagnostik verbleibt.

1. Elektrokardiogramm:

Ein EKG liegt in 14 Fällen vor. 7 davon (50 %) zeigen eine ST-Senkung im Sinne einer Koronarinsuffizienz (CHOFFAT 1966, CREVELD 1941, Fall 1, GABILAN 1966, GELDEREN 1959, HILGENBERG 1961, HOLM 1967, HUNT 1954, Fall 1). Zweimal wurde der Befund eines "Herzfehlers" erhoben (LIPMAN 1951, RUYS 1958, Fall 2). Einmal fand sich eine Erregungsrückbildungsstörung (BICKEL 1963, Fall 2). Rechtshypertrophie bestand einmal (RICHART 1959, Fall 2). In einem Fall war das EKG typisch für eine Myokarditis (MORAN und BECKER 1959, Fall 1). Die zwei verbleibenden EKGs waren unspezifisch verändert (BACON 1964, BEUREN 1969).

2. Röntgenbefunde:

In unserem Fall wurde röntgenologisch eine Kardiomegalie nachgewiesen. In der Literatur finden sich 10 Angaben über röntgenologische Untersuchungen. 4mal wurde ebenfalls ein vergrößertes Herz festgestellt (BACON 1964, BEUREN 1969, MENTEN 1948, Fall 1, PRIOR 1948, Fall 1). Durch den Nachweis von Verkalkungen, insbesondere Gefäßverkalkungen, läßt sich die ACI röntgenologisch zu Lebzeiten des Kindes diagnostizieren, was bisher nur viermal gelang (BACON 1964, BEUREN 1969, ROSENFELD 1962, WEENS 1956, Fall 1). Bei einem dieser Fälle (BACON) waren Verkalkungen in der Frucht bei einer Abdomenübersichtsaufnahme der Mutter bereits zwei Wochen vor der Entbindung nachweisbar. Dreimal entdeckte man Kalkablagerungen aufgrund des Obduktionsbefundes bei der erneuten Betrachtung der Röntgenbilder (PRIOR 1948, Fall 1, RUYS 1958, Fall 1, WEENS 1956, Fall 2).

Die Kalkablagerungen waren wie folgt lokalisiert:

- 5mal in den Extremitäten (BACON, BEUREN, PRIOR Fall 1, ROSENFELD, WEENS)
- 2mal in den Koronararterien (RUYS Fall 1, BEUREN)
- 1mal in der Gegend der Aortenklappen (BACON)
- 1mal ohne Angaben über die Lokalisation (WEENS Fall 2).

BEUREN konnte die Erkrankung der Koronararterien auch durch eine Aorto-Koronarangiographie objektivieren. Einmal wurde ein iv-Pyelogramm angefertigt, es ergab keinen pathologischen Befund (GELDEREN 1959). Der Fall von HOELZER (1940) wies im Alter von 9 Wochen keine Verkalkungen auf. Allerdings starb dieses Mäd-

chen erst im Alter von 2 3/4 Jahren und litt an einer totalen Athyreosis, die Zurechnung dieses Falles zur ACI scheint zweifelhaft.

3. Laborwerte:

Die Elektrolyte im Serum lagen in unserem Fall im Normbereich, was mit den Angaben in der Literatur übereinstimmt. Insbesondere wurde in keinem Fall eine Hyperkalzämie festgestellt. Folgende Angaben liegen vor:

- Ca: 11,7 mg% (PRIOR 1948, Fall 1)
- Ca: 9,4 mg% (PRIOR 1948, Fall 2)
- Ca: 10,8 mg% (TRAISMAN 1956)
- Elektrolyte im Normbereich (CHOFFAT 1966)
- keine Normabweichungen (WEENS 1956,
Fall 1, PATHENHEIMER 1965, CREVELD 1941,
Fall 1, GELDEREN 1959).

Transaminasenerhöhungen im Serum wurden - wie in unserem Falle - zweimal festgestellt (CHOFFAT 1966, HOLM 1967). Einmal wird eine Leukozytose erwähnt (MORAN 1959, Fall 1), zweimal eine Eosinophilie (BICKEL 1963, Fall 1 und 2), bei Fall 1 zusätzlich toxische Granulierungen.

Die drei durchgeführten Harnuntersuchungen (BICKEL 1963, Fall 2, FORRER 1930, ZISCHKA 1955) ergaben im Gegensatz zu der bei dem von uns beobachteten Säugling vorgenommenen Analyse einen positiven Nachweis von Leukozyten, Erythrozyten und Eiweiß.

4. Bakteriologie und Virologie:

Aus dem für virologische Untersuchungen entnommenen Material in unserem Fall (Stuhl, Liquor, Blut, Gehirn, Herzmuskel) wurden in je drei Gewebskulturen

keine Viren isoliert. Auch zwei weitere derartige Untersuchungen verliefen negativ (CHOFFAT 1966, RICHART 1959, Fall 1).

Von den 7 ausgeführten bakteriologischen Untersuchungen ergaben 4 einen negativen Befund (LIPMAN 1951, PATHENHEIMER 1965, PRIOR 1948, Fall 1, RICHART 1959, Fall 1). Einmal wurde im Rachenabstrich und in der Urinkultur Klebsiella nachgewiesen (CHOFFAT 1966), einmal Staphylococcus aureus im Rachenabstrich (MORAN 1959, Fall 1), einmal Diplo- und Staphylokokken sowie Colibakterien (SURBEK 1917).

5. Liquorbefunde:

Die Untersuchung des durch Lumbalpunktion gewonnenen Liquors erbrachte in unserem Fall keine Abweichung von der Norm. In der Literatur wird über drei Liquoruntersuchungen mit folgenden Befunden berichtet:

- 39/3 Zellen (BECKER 1969)
- blutiger Liquor am Todestag (VEROCAY 1920)
- blutiger Liquor zwei Wochen vor dem Tode (WEENS 1956, Fall 1), dieses Kind erlag einer intracraniellen Blutung.

6. Sonstige:

In der Veröffentlichung von BEUREN (1969) wird über den Vitamin-D-Belastungstest nach ANTENER berichtet, der eine normale Vitamin-D-Aktivität ergab.

Verdachtsdiagnosen

In unserem Fall wurde die klinische Verdachtsdiagnose akute Virusmyokarditis gestellt. Auch in 20 % der publizierten Fälle, in denen sich dementsprechende Angaben finden, wurde klinisch der Verdacht auf das Vorliegen einer Myokarditis geäußert.

Häufig verlaufen Herzerkrankungen im Säuglingsalter unter dem klinischen Bild eines pulmonalen Geschehens (PALITZSCH 1971). Es ist daher nicht verwunderlich, daß das Finalstadium der ACI oft als Pneumonie (22,8 %) gedeutet wurde.

In Tabelle 3 haben wir die in 36 Fällen gestellte Verdachtsdiagnose nach der Häufigkeit zusammengestellt.

Tabelle 3: Häufigkeit der Verdachtsdiagnosen
(Prozent bezogen auf 36 Fälle)

<u>Verdachtsdiagnose</u>	<u>in%</u>
Pneumonie	22,8
Myokarditis	20,0
ACI	11,4
Endokardfibroelastose	8,8
BWG-Syndrom	8,8
"Herzschaden"	5,7
Vergiftung	5,7
Phaeochromocytom	5,7
Bronchitis	2,8
Encephalitis	2,8
Dyspepsie	2,8
Pylorospasmus oder -stenose	2,8
Status thymicolymphaticus	2,8

Therapie

In unserem Falle wurde eine Therapie mit Corticosteroiden, Antibiotika und Kreislaufstimulantien eingeleitet.

Angaben über Therapieversuche finden sich nur in 11 Arbeiten seit 1956 (Tabelle 4).

Tabelle 4: Therapieversuche und Krankheitsdauer
(a = Digitalis, b = Steroide,
c = Antibiotika)

Fall	Krankheitsdauer	Medikamente		
		a	b	c
Eigener Fall	8 Std.	x	x	x
BACON	16 Std.	x		
BICKEL (Fall 2)	7 Mon.	x	x	
CHOFFAT	4 Wo.	x	x	x
CHIPMAN	1 Tag			x
GELDEREN	2 Mon.	x		x
HOLM	5 Mon.	x		
HUNT (Fall 1)	2 Tage	x		
PATHENHEIMER	8 Std.	x	x	x
RICHART (Fall 1)	15 Std.	x		
RICHART (Fall 2)	3 Tage	x		
RUYS (Fall 1)	2 Tage	x	x	

Angaben über die Verabreichung von Koronardilatoren sind in der Literatur nicht aufzufinden. Wegen der Schwere der unten zu besprechenden Veränderungen an den Herzkranzgefäßen scheint uns eine derartige Medikation in der Regel auch nicht erfolgversprechend zu sein.

Differentialdiagnose

Auf die Schwierigkeit der Diagnose der ACI wurde bereits hingewiesen. Im folgenden grenzen wir die ACI von anderen Erkrankungen ab, die klinisch ähnlich verlaufen.

Aus der Tabelle 5 ergeben sich deutlich die Schwierigkeiten, die aufgeführten Krankheiten klinisch zu differenzieren. Natürlich stehen weit mehr diagnostische Hilfsmittel zur Verfügung, als hier aufgezzeichnet sind. Gerade bei der ACI scheint die röntgenologische Kontrastmitteldarstellung der Gefäße, insbesondere die Koronarangiographie, für die Diagnose ein erfolgversprechendes Verfahren zu sein. Allerdings ist diese Methode bei den durch die Koronarinsuffizienz vorgeschädigten kindlichen Herzen nicht ohne Risiko. Sie wurde bisher nur einmal durchgeführt (BEUREN 1969), die bereits früher gestellte Diagnose wurde bestätigt. Eine vergleichsweise ungefährliche Methode könnte die Nierenbiopsie sein. In einem relativ hohen Prozentsatz (43,5 %, siehe unten), sind die Nieren am Krankheitsgeschehen der ACI beteiligt. Der häufigste pathologisch-anatomische Nierenbefund sind Verkalkungen der Glomerulumkapillaren. Unserer Meinung nach könnte durch die Nierenbiopsie eine Trefferquote erzielt werden, die über der bisherigen liegt. Von dieser evtl. möglichen diagnostischen Maßnahme wurde bisher noch kein Gebrauch gemacht.

An erster Stelle aber sollten Röntgenuntersuchungen stehen. Hier haben sich bereits einige Erfolge gezeigt. Wir teilen nicht die Ansicht von COCHRANE (1954), der Röntgenaufnahmen des Halses empfiehlt. Vielmehr sollte genauestens auf Koronarverkalkungen im Thoraxbild geachtet werden, außerdem ist eine röntgenologische Erfassung der proximalen Gefäßabschnitte der Extremitäten ratsam. Diese Empfehlung stützt sich auf die von uns aus der Literatur zusammengestellten Topographie des Arterienbefalls bei der Arteriopathia calcificans infantum (siehe unten).

Tabelle 5: Differentialdiagnose zur ACI

<u>Krankheit</u>	<u>Klinik</u>	<u>Rö-Befund</u>	<u>EKG</u>	<u>Autor</u>
ACI	Beginn plötzlich Cyanose, Erbrechen, Herzinsuffizienz	evtl. Verkalkung in Gefäßen sichtbar (Cardiomegalie)	ST-Senkung	
Pneumonie	Fieber, Blässe, Lungendämpfung	inhomogene Verschattung der Lunge		PALITZSCH 1971
Myokarditis	Cyanose, Erbrechen, leise Herztöne	Kugelherz Hilustauung	Sinustachycardie, ST-Senkung	PALITZSCH 1971
BWG-Syndrom	Blässe, Dyspnoe, Erbrechen	Aneurysmatische Ausbeulung des li. Ventrikels	Linkstyp ST-Senkung Niedervoltage	LIPMAN 1951 REIMERS 1960 STRYKER 1946
Transposition der gr. Gefäße	Cyanose von Geburt an	Kugelherz, vermehrte Lungendurchblutung	Rechtstyp	PALITZSCH 1971
Endocardfibroelastose	Beginn plötzlich Cyanose, Erbrechen	Vergrößerung des linken Vorhofs	Niedervoltage flache T-Zacke	PALITZSCH 1971

Bakteriologie, Virologie und Laboruntersuchungen geben nach den bisherigen Erfahrungen keine spezifischen Hinweise auf die ACI. Wegen der immer noch ungeklärten Ätiologie und Pathogenese sollte aber nicht auf eine genaue Analyse des Mineralhaushaltes verzichtet werden.

Krankheitsdauer

Die durchschnittliche Krankheitsdauer beträgt vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Tode 32,8 Tage. Typischer für die ACI ist jedoch die Verteilung. Die Krankheitsdauer betrug in unserem Fall 8 Stunden. Auch in 64,7 % der veröffentlichten Fälle trat der Tod bereits spätestens 3 Tage nach den ersten Symptomen ein. Die ACI ist also durch einen sehr schnell zum Tode führenden Verlauf charakterisiert (siehe Abb. 9).

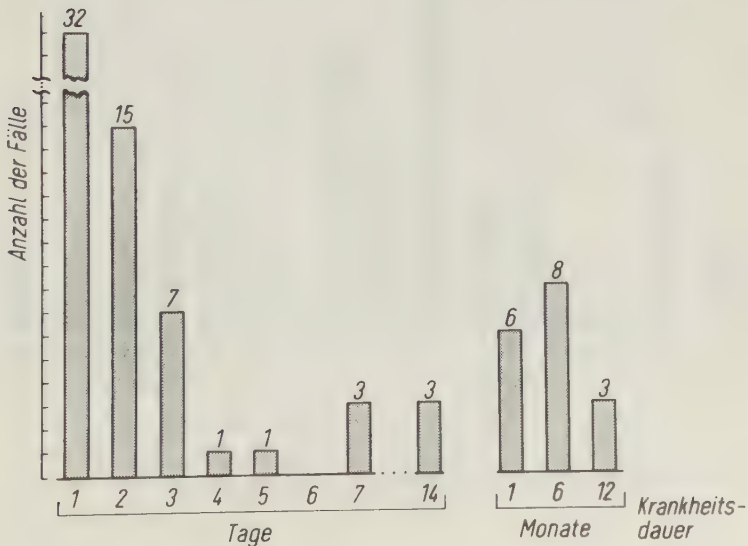


Abb. 9: Verteilung der Krankheitsdauer (n = 79)

Alters- und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter der ACI-Fälle beträgt 150,9 Tage. Der größte Teil der betroffenen Säuglinge war zu Beginn der Erkrankung zwischen der achten und zwölften Lebenswoche (55,3 %). Auch unser Fall gehört mit dem Alter von 11 Wochen in dieses Kollektiv.

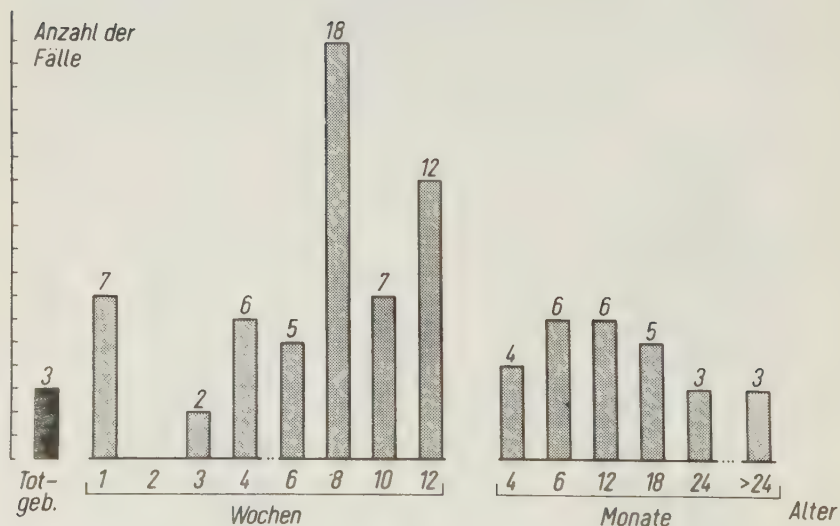


Abb. 10: Altersverteilung (n = 87)

Eine Geschlechtsspezifität der ACI liegt nicht vor. In 6 Fällen fehlt die Geschlechtsangabe. Die restlichen verteilen sich wie folgt:

männlich	52,9 %
weiblich	47,1 %

Pathologisch-anatomische Befunde

1. Äußere Inspektion

Wie in unserem Fall, so sind auch aus der Literatur keine Hinweise zu entnehmen, die schon bei der äußeren Inspektion Anhaltspunkte für die Diagnose Arteriopathia calcificans infantum liefern könnten. Der Ernährungszustand entspricht zumeist der altersgemäßen Norm, variiert jedoch verständlicherweise in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer.

Die ebenfalls hierher gehörenden, zufällig mit der ACI zusammentreffenden äußeren Mißbildungen der Kinder, sind bereits unter "kindliche Eigenanamnesen" beschrieben worden.

2. Innere Untersuchung

In unserem Fall imponierte das stark vergrößerte Herz mit den makroskopisch deutlich veränderten Koronararterien. Die Leber war leicht vergrößert. Diese Befunde stehen auch bei dem von uns aus der Literatur zusammengestellten Kollektiv im Vordergrund. Das Gewicht der Herzen erreicht oftmals Werte, die dreifach über der Norm liegen. Die Hypertrophie betrifft beide Kammern. Manchmal werden

Kammerwandstärken von Erwachsenen erreicht (HOLM 1967). Eine Messung ergab eine Kammerwanddicke des linken Herzens von 1,7 cm bei einem 9 Monate alt gewordenen Mädchen (BICKEL 1963, Fall 2).

Geradezu pathognomonisch scheint der immer wieder beschriebene, eindrucksvolle makroskopische Befund an den Herzkranzarterien zu sein. Sie stellen sich auf der Herzoberfläche als prominente, harte Gefäßrohre dar. In ihrem Verlauf sind sie geschlängelt, die knotigen, manchmal perlschnurartigen, harten Verdickungen sind charakteristisch für die ACI. Beim Aufschneiden oder Lamellieren der Herzkranzgefäße fallen unterschiedlich ausgeprägte, kalkhaltige Lumeneinengungen bis hin zu hochgradigen Stenosen und Verschlüssen auf.

Auf der Schnittfläche des Myocards werden in erster Linie frische Infarkte und disseminierte Schwielenbezirke als Ausdruck der Koronarinsuffizienz beschrieben.

Auch andere Arterien zeigen makroskopische Veränderungen. Hier fällt in erster Linie die derbe Wandverdickung auf, aber selten finden sich knotige Auftreibungen oder ein geschlängelter Verlauf. Teilweise sind Kalkablagerungen schon makroskopisch klar erkennbar.

In Tabelle 6 sind die makroskopischen Befunde und deren Häufigkeit zusammengefaßt. Dabei fällt das häufige Vorkommen der Endocardfibroelastose auf. Das Zusammentreffen dieses Befundes mit der ACI bezeichnet THOMAS (1956) als nicht zufällig. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen ACI und Endo-

cardfibroelastose besteht, wird unten diskutiert.

Tabelle 6: Häufigkeit der makroskopischen
Befunde in % (n = 87)

<u>Befund</u>	<u>%</u>
Cardiomegalie.....	81,1
Coronarien makr.	63,5
andere Gefäße.....	37,0
Stauungsleber u. -Milz.....	22,3
Stauungsleber allein.....	18,0
Infarkte.....	13,8
Schwielen.....	9,4
Nekrosen.....	4,4
Fettleber.....	5,7
Tigerung.....	9,4
Endocardfibroelastose.....	11,8
Endocard verdickt.....	5,7
Pericarderguß.....	9,4
Pleuraerguß.....	4,4
intracran. Blutung.....	2,2

Postmortal röntgenologische Untersuchungen

Dreimal wurden post mortem Röntgenaufnahmen der Herzpräparate angefertigt, auf denen die Koronarverkalkungen sichtbar waren (HILGENBERG 1961, HUNT 1957, Fall 2, MENTEN 1948, Fall 1). Postmortale Koronarangiographien wurden bisher nicht durchgeführt.

Mikroskopische Befunde

Die spezifischen histologischen Befunde dürften ZISCHKA 1955 dazu veranlaßt haben, dieser Krankheit einen Eigennamen zu geben, um damit ihre Eigenständigkeit gegenüber anderen Gefäßprozessen zu dokumentieren.

1. Stadieneinteilung

Anhand von schematischen Darstellungen der Gefäßwände und ihrer Veränderungen läßt sich das histologische Bild übersichtlich demonstrieren. Zur Systematisierung unterteilen wir in Anlehnung an ENDERLE (1969) den Grad des Befalls in vier Stadien, die im Einzelfall jedoch kombiniert auftreten können (Abb. 11).



Abb. 11:

Schema der histologischen Stadieneinteilung der ACI: Oben der Wandaufbau einer normalen Arterie vom muskulären Typ, in der Mitte Stadium 1 (links) und 2 (rechts), unten Stadium 3 (links) und 4 (rechts) der ACI. (Erklärung siehe Text)

Im Stadium 1 verliert die Membrana elastica interna ihre typische Struktur. Statt des gewellten Verlaufs erscheinen die Fasern gestreckt, die Membran ist teilweise aufgespalten, einzelne Fasern sind fragmentiert. Die Intima weist einige Vacuolen auf, das Gefäßlumen ist nicht verengt.

Im Stadium 2 erkennt man an der Grenze zwischen Media und Intima im Verlauf der geschädigten elastischen Membran staubförmige Kalkniederschläge. Außerdem fällt eine lockere Intimaproliferation mit leichter Lumeneinengung auf.

Im Stadium 3 erscheinen die Kalkniederschläge als schollige Plaques. Der zentrale Rand der Media ist bereits teilweise zerstört. Es treten mehrkernige Riesenzellen auf, in denen fragmentierte elastische Fasern nachweisbar sind (Fremdkörperriesenzellen im Sinne von HAMPERL 1953). Auch die Intimaproliferation ist verstärkt.

Im Stadium 4 ist die Media fast vollständig durch Kalkringe ersetzt. Die Ringe liegen konzentrisch der Adventitia an, teilweise sind sie gebrochen und grobschollig zerfallen. Die Membrana elastica interna ist häufig erst nach Entkalkungsmaßnahmen wieder nachweisbar (ESSBACH 1961). Die Intimaproliferate füllen fast das gesamte Lumen aus. In der Adventitia finden sich zellige Infiltrate, primär Lymphozyten, weniger eosinophile Leukozyten.

Die Membrana elastica externa der Arterien des elastischen Typs bleibt bis zum dritten Stadium erhalten, erst im vierten Stadium wird sie zerstört. Da in erster Linie Arterien vom muskulären Typ betroffen sind, haben wir bei den Darstellungen auf die Membrana elastica externa verzichtet.

In einer Arterie finden sich häufig alle vier Stadien, selten bietet ein Abschnitt ein einheitliches Bild. Befallene und licht-mikroskopisch unauffällige Teilstücke sind oft scharf voneinander getrennt. Makroskopisch fallen die Stadien drei und vier ins Auge.

2. Topographie des Gefäßbefalls

Am häufigsten und ausgeprägtesten sind, wie in unserem Fall, die Koronararterien von der ACI betroffen, in 90 % der ausgewerteten Fälle fand sich eine ACI der Herzkranzgefäße (siehe Abb. 12). Ansonsten läßt sich keine Bevorzugung bestimmter Gefäßgebiete feststellen, allgemein fällt auf, daß vornehmlich die Arterien vom muskulären Typ, die auch die stärkeren Veränderungen aufweisen, betroffen sind (siehe Abb. 12). Dreimal wird ein Befall der Vena cava erwähnt (BIGNAMI 1960, FORRER 1950, SCHEIDEGGER 1939). Die Hirnarterien bleiben frei. Die Arterien der Hirnhäute sind nur zweimal verkalkt (PRIOR 1948, Fall 1, IVE-MARK 1962, Fall 1). Organverkalkungen wurden im Herzmuskel (43,6 %), im Pankreas (49,5 %) und in der Niere (43,3 %) diagnostiziert. Die genaue Topographie des Gefäß- und Organbefalls der ACI ist der Abbildung 12 zu entnehmen.

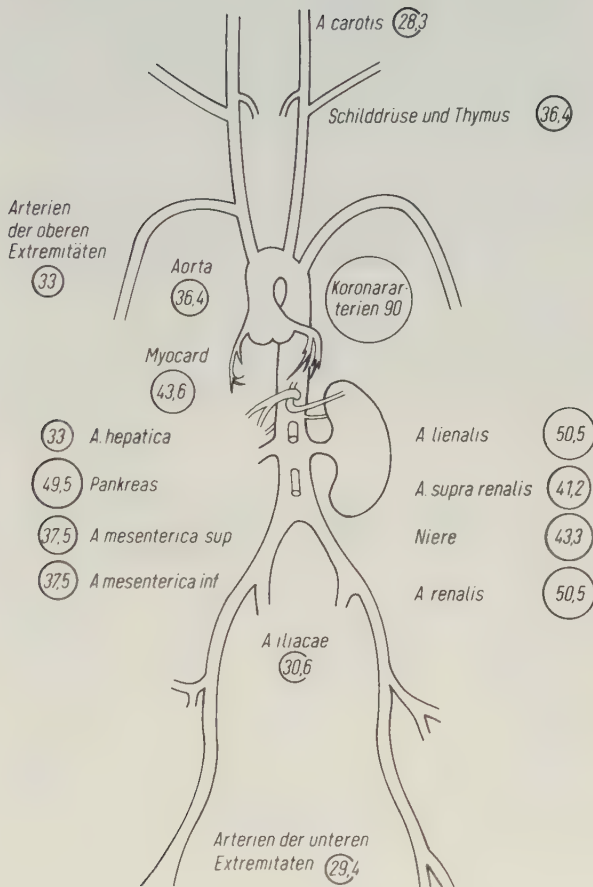


Abb. 12: Topographie des ACI-Arterienbefalls einschließlich Organverkalkungen in % (n = 87)

3. Myocard

Gemäß der zum Teil hochgradigen stenosierenden Koronararterienerkrankung findet man bei der histologischen Untersuchung des Myocards sehr häufig Zeichen der chronischen und akuten Koronarsuffizienz. Im Herzmuskel unseres Falles fanden sich vorwiegend subendocardial lokalisierte disseminierte Schwielen und Nekrosen unterschiedlichen Alters. Für einen frischen oder alten ausgedehnten Infarkt bestand kein Anhalt. In der Literatur wird zusätzlich über Tigerung und Fibrose berichtet. Die Angaben über Lokalisation und Ausdehnung der Infarkte sind unvollkommen. In Tabelle 7 sind die histologischen Herzmuskelbefunde zusammengefaßt.

Tabelle 7: Histologische Myocardbefunde und ihre Häufigkeit in % (n = 86)

Läsion	% der betroffenen Fälle	% aller Fälle
insgesamt	100,0	51,8
Infarkt	39,0	19,9
Schwielen	20,2	10,6
Nekrosen	20,2	10,6
Tigerung	18,2	9,5
Fibrose	2,4	1,2

4. Niere, sonstiges.

Bei der histologischen Untersuchung der Nieren unseres Falles zeigte sich eine Verkalkung eines vas afferens, was bisher noch nicht beschrieben wurde. Aus der Literatur ist jedoch relativ häufig zu entnehmen, daß sich die ACI an den kleinen Ge-

fäßen der Niere abspielt, was zu sekundären Veränderungen im Nierenparenchym führen kann (siehe Tabelle 8). Lediglich in dem Fall mit polycystischer Niere (STRYKER 1946, Fall 4) und bei der Hydronephrose (BRYANT 1901) handelt es sich offenbar um von der ACI unabhängige Nierenveränderungen.

Tabelle 8: Histologische Nierenbefunde und ihre Häufigkeit in % (n = 86)

<u>Läsion</u>	<u>% der betroffenen Fälle</u>	<u>% aller Fälle</u>
insgesamt	100,0	43,3
verkalkte Glomerulumkapillaren	50,0	21,2
parenchymatöse Degenerationen	14,2	6,0
Infarkte	5,8	2,5
"multiple Läsionen"	5,8	2,5
dilat. Tubuli	2,7	1,3
polycystisch	2,7	1,3
chron. herdf. Nephros.	2,7	1,3
"minimale Läsionen"	17,1	7,2

Bei den relativ seltenen zusätzlichen histologischen Befunden besteht kein einheitlicher Zusammenhang mit der ACI (siehe Tabelle 9). Das hier in vier Fällen beschriebene Lungenödem muß als Ausdruck des Linksherzversagens gedeutet werden.

Tabelle 9: Häufigkeit der zusätzlichen
histologischen Befunde

<u>Befund</u>	<u>%</u>
Bronchopneumonie.....	4,7
interstitielle Pneumonie.....	2,4
Eosinophilie der Adventitia.....	3,5
Myocardverfettung.....	2,4
Lungenoedem.....	4,7
Ovarien verkalkt.....	1,2
Hassal'sche K. verkalkt.....	1,2

Pathologische Befunde an Knochen, Nebenschilddrüsen oder Nebennieren bestanden in keinem Fall.

5. Todesursachen

Mit Ausnahme von zwei Fällen starben alle Kinder an den durch die ACI der Koronararterien verursachten Herzmuskelschäden. Der Fall von MORAN und STEINER (1965) erlag den Folgen einer Operation. Bei dem anderen Kind war eine intracranielle Blutung Todesursache (WEENS 1956).

Abgrenzung der ACI von anderen Angiopathien

Anhand der oben erläuterten makroskopischen und besonders der typischen histologischen Befunde läßt sich die ACI von anderen Angiopathien klar abgrenzen.

- Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist zwar nicht einheitlich definiert, heterologe Vorgänge führen zu verschiedenen Erscheinungsbildern (DOERR 1964), doch ein wesentliches Unterscheidungskriterium ist der

primäre Ort der pathologischen Veränderungen. Während bei der Arteriosklerose der Endothelschicht und der Intima entscheidende Bedeutung zukommen (Lit. bei E. MÜLLER 1955), spielen sich die primären Veränderungen bei der ACI in der Membrana elastica interna ab. Atherome sind bei der ACI nie beschrieben worden.

Ein zweites Unterscheidungskriterium ist die Altersverteilung: Während die ACI einen Altersgipfel in den ersten Lebensmonaten aufweist, findet sich der Häufigkeitsgipfel der Arteriosklerose jenseits des vierten Lebensjahrzehnts (REIMER 1960).

Die ACI ist also sicherlich keine kindliche Form der Arteriosklerose.

- Mediaverkalkung MÖNCKEBERG

Dieses Leiden geht ohne Intimabeteiligung einher. Es besteht eine eindeutige Bevorzugung der "muskelstarren" Arterien, d.h. der Extremitätenarterien, in deren Intima sprossenförmig Kalkringe eingelagert sind, was zu einem "gänsegurgelartigem" Aussehen der betroffenen Arterien führt. Es kann zum Übergang in die Arteriosklerose kommen. Bevorzugt erkranken Männer im mittleren Lebensalter (MÖNCKEBERG 1903).

- Medianekrosen bei Neugeborenen

Auch hier bleibt die Intima der bevorzugt betroffenen Koronararterien intakt. Im Gegensatz zur ACI finden wir regelmäßig Haemorrhagien im Bereich der geschädigten Arterien. Kalk kann nicht nachgewiesen werden. (GRUENWALD 1949).

- Okklusive Fibroelastose der Koronararterien

MAC MAHON und DICKINSON (1967) beschrieben erstmals eine ätiologisch ungeklärte okklusive Fibroelastose der proximalen Segmente beider Koronararterien eines sechs Wochen alt gewordenen Säuglings bei sonst normalem Wandaufbau der Herzkranzarterien.

- Entzündliche Arteriopathien

Die hier typischen Entzündungszeichen fehlen bei der ACI. Die häufig dieses Leiden begleitenden Aneurysmen wurden bei der ACI nie nachgewiesen.

P a t h o g e n e s e

Formale Pathogenese

Die formale Pathogenese der ACI, die SEIFERT (1965) zu den "extraossären Verkalkungen ohne allgemeine Mineralstoffwechselstörungen" zählt, ist noch nicht hinreichend geklärt. ENDERLE und SCHMITZ-MOORMANN (1969) vertreten die Auffassung, daß eine uneinheitliche Degeneration der elastischen Fasern mit Verquellung, Verbreiterung, Windung, Fragmentierung und Eisenimprägnation am Beginn des pathogenetischen Ablaufs steht. Gleichzeitig kommt es zu einer verstärkten Durchtränkung der subintimalen Schicht mit sauren Mucopolysacchariden. Die neutralen Mucopolysaccharide können ebenfalls vermehrt sein (SEIFERT 1965). Ob die Schädigung der elastischen Fasern oder die Vermehrung der Mucopolysaccharide das primäre Geschehen darstellt und ob der eine Vorgang den anderen induziert oder beide Veränderungen eine gemeinsame

Ursache haben, ist ungeklärt. Auch die myointimalen Zellen sind vermehrt. Sie sind nach Untersuchungen von KNIERIEM (1970) die Produktionsstätte der Mucopolysaccharide, des Kollagen und des elastischen Materials. In früheren Arbeiten wurden diese modifizierten glatten Muskelzellen als Fibroplasten gedeutet.

In der zweiten Phase der Erkrankung kommt es zu initialen extrazellulären Ablagerungen von Calcium- und Phosphatkristallen an der geschädigten Elastica und in den vermehrten sauren Mucopolysacchariden. Diese extrazelluläre Kalkimprägnation ist ein aktiver Stoffwechselvorgang, dem eine erhöhte Synthese von DNS, RNS, Protein, Chondroitinsulfat und aktivem Sulfat vorausgeht (GERLACH 1965). Die Mucopolysaccharide fungieren nach SEIFERT und DREESBACH (1966) als Ionenaustauscher und Kalkfänger. Neben den Mucopolysaccharidgemischen in der bindegewebigen Grundsubstanz ist die inter- und perifibrilläre Kittsubstanz des collagenen und elastischen Fasergewebes bevorzugter Ort für die Kalkimprägnation. Nach URIST und Mitarbeitern (1964) soll die Faserverkalkung in drei Phasen ablaufen. In der ersten Phase wird das Elastin in "Elastoid" umgewandelt, dessen Proteine sich fest mit Calcium verbinden. Diese Verbindung bildet Komplexe mit Phosphat (2. Phase) und in der dritten Phase kommt es zu Reaktionsprodukten dieser Komplexe im Gewebe und Calcium- und Phosphat-Ionen in der Extrazellulärflüssigkeit.

Schließlich erscheinen die Kalkablagerungen als zartes, zum Teil ringförmiges Band entlang der Membrana elastica interna. In der späteren Erkrankungsphase treten ausgeprägte ringförmige Verkalkungen in Erscheinung, die Kalkringe können zu bizarren Schollen zerfallen. Sekundär entwickelt sich um die Kalk-

niederschläge und Elasticafragmente ein Granulationsgewebe, das Fremdkörperriesenzellen enthalten kann. Die bindegewebige Umwandlung des Granulationsgewebes führt zur Destruktion und Vernarbung der Mediamuskulatur.

Parallel zu diesen Vorgängen kommt es zu einer sub-endothelialen Intimaauflockerung mit Vacuolenbildung und anschließender Bindegewebsproliferation mit zunehmender Einengung der Gefäßlichtung bis zum völligen Verschuß des Gefäßes. Thrombosen wurden trotz extremer Stenosen erstaunlicherweise nie beobachtet.

Das morphologische Bild der ACI und der formalgenetische Ablauf der Gefäßwandveränderungen zeigt große Ähnlichkeiten mit der experimentellen calciphylaktischen Arteriopathie (SELYE 1962, SEIFERT und DREESBACH 1966), so z.B. den bevorzugten Befall der Herzkranzgefäße, die Kalkablagerungen entlang der Lamina elastica interna und in den vermehrten Mucopolysacchariden sowie die subendothelialen Bindegewebsproliferationen mit Stenosierung des Gefäßlumens.

Ob aus diesen morphologischen Gemeinsamkeiten Rückschlüsse auf eine möglicherweise gleichartige Ätiologie zu ziehen sind, wird im nächsten Kapitel diskutiert.

Kausale Pathogenese

Bisher ist es nicht gelungen, die Faktoren, die zur Entstehung der ACI führen könnten, zweifelsfrei zu erkennen. Von den in den von uns gesichteten Publikationen geäußerten Theorien konnte keine bewiesen, aber ebenso bisher keine widerlegt werden. Im folgenden diskutieren wir die uns vorliegenden Hypothesen zur kausalen Pathogenese.

1) Hypervitaminose D (BAGGENSTOSS 1941)

Vitamin D fördert die Calciumfixation in den Knochen, kann jedoch in höheren Dosen das Gegenteil, nämlich die Calciummobilisation bewirken, Es kommt dann zur Ablagerung unlöslicher Kalksalze in Niere, Haut und Gefäßen. Diese Tatsache ist der Anlaß für die Annahme von BAGGENSTOSS 1941, eine Hypervitaminose D könnte das auslösende Agens der ACI sein. Dagegen sprechen folgende Gründe:

- Die Einführung der routinemäßigen Rachitisprophylaxe mit Vitamin D hat nicht zu einer Zunahme der Häufigkeit der ACI geführt.
- Vitamin D wurde nur 9 der ACI-Kinder verabreicht. Es ist kein Fall bekannt, in dem mehr als die übliche prophylaktische Dosis gegeben wurde. In vielen Fällen wird ein intrauteriner Beginn der Erkrankung diskutiert.
- Die in der Literatur angegebenen Elektrolytwerte im Serum liegen alle im Normbereich.
- Die Kalkablagerungen sind auf die Arterien beschränkt, Venen sind nur zweimal betroffen.
- Bei dem Fall von BEUREN 1969 wurde ein Vitamin-D-Belastungstest nach ANTENER durchgeführt, der eine normale Vitamin-D-Aktivität ergab.

2) Primärer Hyperparathyreoidismus

Bei dieser, in der Literatur mehrfach als mögliche Ursache der ACI aufgeführten Erkrankung (CHIPMAN 1960, PRIOR 1948, GREENSTEIN 1951, REIMERS 1960) finden wir aufgrund der calciummobilisierenden Eigenschaften des in zu großer Menge produzierten Parathormons eine Hyperkalzämie. Diese konnte jedoch in keinem Fall nachgewiesen werden. Auch über

morphologische Veränderungen der Nebenschilddrüsen liegen keine Berichte vor. Außerdem sind die wichtigsten Symptome des primären Hyperparathyreoidismus wie z.B. Demineralisation des Skeletts, Nephrolitiasis, oder Begleiterscheinungen wie Ulcus ventriculi oder Pankreatitis (WERNLY 1971) nie beobachtet worden.

Der frühe Zeitpunkt der Erkrankung und der Schweregrad der Arterienverkalkung sprechen in vielen Fällen für einen intrauterinen Beginn der ACI. Für die Verkalkung kann aber nicht eine fetale Hyperkalzämie und damit auch nicht ein primärer Hyperparathyreoidismus verantwortlich gemacht werden, denn während des intrauterinen Lebens besteht ein diaplacentarer Ca-Stoffwechsel-Regulationsmechanismus, der die Entstehung einer fetalen Hyperkalzämie unwahrscheinlich erscheinen läßt (BRONSKY et al. 1968). Auch das seltene Krankheitsbild des intrauterinen Hyperparathyreoidismus als Folge eines mütterlichen Hypoparathyreoidismus (GERLOZY et al. 1953, ACETO et al. 1966, BRONSKY et al. 1968) scheidet als kausalpathogenetischer Faktor der ACI aus. In diesen Fällen kommt es zwar zur Hyperplasie der kindlichen Nebenschilddrüsen und zur generalisierten Demineralisation des Skeletts, eine Organ- oder Arterienverkalkung wurde aber nie beobachtet und in der Regel bildeten sich die intrauterin erworbenen pathologischen Veränderungen im Säuglingsalter spontan zurück.

3) Primärer Nierenschaden (SURBEK 1917, GREENSTEIN 1951)

Schon bei einer der Erstbeschreibungen der ACI lag eine Kombination mit einer Nierenerkrankung, einer Hydronephrose, vor. (BRYANT und WHITE 1901).

SURBEK 1917 führt die Kalkablagerungen in seinem Fall auf eine chronische Nephritis zurück. Bei genauer Analyse der von ihm mitgeteilten histologischen Befunde erscheint es jedoch sehr fraglich, ob es sich bei den beschriebenen chronisch-entzündlichen, vorwiegend lymphozytären Infiltrationen im Interstitium um einen primären Entzündungsprozeß handelt. Da er andererseits Verkalkungen in den Arteriae arciformes und interlobares sowie in den Glomerulumkapillaren beschreibt, scheint uns eine durch die ACI bedingte sekundär-entzündliche Reaktion wahrscheinlicher zu sein.

Dagegen liegt in dem von GREENSTEIN 1951 beschriebenen Fall mit kongenitalem bilateralen Hydroureter, beidseitiger Hydronephrose und abszedierender Pyelonephritis sicher eine Nierenerkrankung vor. Die Autoren diskutieren deshalb einen nephrogenen sekundären Hyperparathyreoidismus als einen möglichen Kausalfaktor, es fehlten jedoch bei dem 59 Tage alt gewordenen Kind die hier zu erwartenden klinischen Befunde. GREENSTEIN diskutiert deshalb eine Kombination verschiedener Faktoren, u.a. einen angeborenen Gefäßwandschaden.

Nach den in der Literatur vorliegenden Daten erscheint uns ein Kausalzusammenhang zwischen primärer Nierenerkrankung und der ACI nicht wahrscheinlich zu sein. Dies schließt jedoch nicht aus, daß eine gleichzeitig bestehende Nierenerkrankung mit sekundärem Hyperparathyreoidismus den Grad der ACI verstärken kann oder andererseits die ACI der Nierenarterien zu einem sekundären Nierenschaden führen kann.

4) Azidose (DONAT 1946)

Als ursächlichen Faktor diskutiert DONAT neben unbekannten intrauterinen Einflüssen eine Azidose infolge alimentärer Intoxikation. Er stützt sich dabei auf die experimentell fundierte Anschauung von BALOS 1938 (zitiert nach DONAT), daß alle jene Faktoren zu Gefäßverkalkungen führen können, die eine Azidose hervorrufen.

Das Vorliegen einer Azidose in dem von ihm beobachteten Fall vermutet DONAT aufgrund des klinischen und anatomischen Bildes (Brechdurchfall, Darmkatarrh). Eine Analyse des Säure-Basen-Haushalts lag nicht vor. DONAT spricht deshalb selbst von einem unsicheren Erklärungsversuch.

Auch hier muß darauf hingewiesen werden, daß in 59 % der in der Literatur beschriebenen Fälle die Anamnese der Kinder völlig unauffällig war.

5) Humoraler Faktor (ENDERLE 1969)

ENDERLE und SCHMITZ-MOORMANN postulieren einen humoralen Faktor, der eine besondere Affinität zu den elastischen Fasern haben soll.

6) Arterieller Hypertonus (JAFFE 1914)

Den in seinem Fall beobachteten Hochdruck führt JAFFE auf das Hydramnion zurück und diskutiert einen ätiologischen Zusammenhang zwischen ACI und Hypertonus. Das morphologische Bild der ACI ist jedoch nicht identisch mit dem der Hypertonie-Sklerose, bei der an erster Stelle die Intima-hyperplasie steht (JANSSEN 1957).

7) Allergie (BICKEL 1963, MENTEN 1948)

Wäre ein allergisches Geschehen für die ACI verantwortlich, wie BICKEL und MENTEN vermuten,

hätten wir gewiß eine größere Anzahl von Fällen, die eine Blut- oder Organeosinophilie zeigen. Auch über andere allergische Symptome liegen keine Berichte vor. Eine Antigen-Antikörper-Reaktion konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

8) Entzündungsherd in der Mutter (BODNER 1962)

Auf diese Weise könnte die Frucht "stofflich" beeinflusst werden, lang streuende Herde wären eine Erklärung für die zum Teil vorhandene familiäre Häufung (BODNER 1962). Die uns vorliegenden Graviditätsanamnesen geben jedoch keinerlei Hinweise in dieser Richtung.

9) Lues (VEROCAY 1920)

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen in dem von VERO-CAY beschriebenen Fall sind nicht reinluetischer Art. Vielleicht hat sich die Lues begünstigend ausgewirkt, ebenso wie die Überdosierung des therapeutisch applizierten Quecksilbers. Wahrscheinlich ist dieses nur einmal beschriebene Zusammentreffen zwischen Lues und ACI zufällig.

10) Intrauterine Elektrolytstörung (BECKER 1969)

Die Voraussetzung dafür wäre nach BECKER eine transitorische Nierenstörung oder eine kurzfristige toxische Noxe bei der Mutter. Hier können wir ebenfalls auf die in überwiegender Mehrzahl unauffälligen Schwangerschaftsanamnesen verweisen.

11) Primäre Entzündung der Gefäßwand (FORRER 1930)

Diese Entzündung soll auf einer Infektion mit sepsisartigem Charakter beruhen. Ein Anhalt für

eventuelle Erreger fand sich nicht. Entzündungszeichen konnten weder in der Media noch in der Intima der Arterien nachgewiesen werden.

12) Thromboembolismus bei Endocardfibroelastose (THOMAS 1956)

THOMAS glaubt, daß das häufige Zusammentreffen der ACI mit der Endocardfibroelastose nicht zufällig ist. Er versucht, das Bild der ACI als Folge der bei dieser Grundkrankheit relativ häufigen thromboembolischen Komplikationen zu deuten. Frische oder organisierte Emboli wurden bei der ACI aber nie nachgewiesen. Auffällig ist jedoch die mit 11,8 % sehr häufige Koinzidenz beider Erkrankungen. In 5,7 % wurden außerdem Endocardverdickungen beschrieben. Da in einigen Fällen von Endocardfibroelastosen Viren als Erreger angeschuldigt wurden, könnte man eine virale Ätiologie der ACI in diesen Fällen diskutieren, ein Virusnachweis gelang allerdings bisher nicht. Andererseits leiten diese Befunde zum nächsten zu diskutierenden ätiologischen Faktor, den angeborenen Anomalien der elastischen Fasern, über. Denn auch bei der systematisierten Elastorhexie sind häufig Endocardverdickungen beschrieben worden.

14) Angeborene Anomalie der elastischen Fasern bzw. der Arterienwand

Diese Ansicht wird im weitesten Sinne von einem Großteil der Autoren geteilt (STRYKER 1946, insgesamt 21,2 % der Autoren). Der Nachweis einer offenbar genetisch bedingten Anomalie der elastischen Fasern gelang bisher jedoch nur einmal. HAMILTON-GIBBS beschrieb 1970

ein ACI-Kind, dessen Mutter an einem Pseudo-xanthoma elasticum litt. Dieses ebenfalls sehr seltene und ätiologisch sowie pathogenetisch ungeklärte Krankheitsbild wird als systematisierte Elastorhexie betrachtet und auch als Grönblad-Strandberg-Syndrom bezeichnet. Die vielfältige Symptomatik hängt von Lokalisation und Schweregrad der pathologischen Erscheinungen ab. Haut, Augen und Arterien können isoliert oder kombiniert befallen sein. Die morphologischen Veränderungen der elastischen Fasern in den Arterien zeigen viele Gemeinsamkeiten mit denen der ACI. Auch Endocardverdickungen sind beobachtet worden.

Ein Zusammenhang zwischen der Elastorhexie und der ACI könnte also durchaus wahrscheinlich sein. Auch der wahrscheinlich intrauterine Beginn der ACI weist auf eine genetisch bedingte Erkrankung hin. Dem steht entgegen, daß anamnestisch erst eine Mutter mit Pseudoxanthoma elasticum beobachtet wurde. Dies könnte jedoch dadurch erklärt werden, daß die Elastorhexie autosomal rezessiv vererbt wird, also bei den Eltern nicht unbedingt manifest zu sein braucht. Andererseits ist auch vorstellbar, daß das seltene, symptomatisch häufig stumm oder nur monosymptomatisch verlaufende Grönblad-Strandberg-Syndrom klinisch übersehen werden kann.

Daß Gefäßwandfaktoren eine entscheidende Rolle für das Zustandekommen von Verkalkungen in den Arterien spielen, konnte MEIER (1971) eindrucksvoll nachweisen. Er fand feine Kalkablagerungen in den Arterien von gesunden Neugeborenen entlang der Membrana elastica interna. Bevorzugt befallen waren die Arterien der "fetalen Strecke", die

pränatal einem relativ großen Blutzeitvolumen ausgesetzt sind. Das schnelle Wachstum und die verstärkte mechanische Beanspruchung scheint dabei eine Rolle zu spielen.

Auch der bei der ACI bevorzugte Befall der Koronararterien läßt sich auf Unterschiede im entwicklungsgeschichtlich bedingten Wandaufbau der verschiedenen Arterienabschnitte zurückführen. Bei Neugeborenen bietet die Membrana elastica interna der Herzkranzarterien physiologischlicherweise noch das Bild eines mehrfach unterbrochenen, unregelmäßig dicken und meist gestreckt verlaufenden Bandes (HIERONYMI 1956). Dieser zusätzliche Gefäßwandfaktor könnte die Prädisposition der Koronararterien bei der ACI erklären.

Gefäßwandveränderungen spielen auch für das Zustandekommen der experimentellen calciphylaktischen Arteriopathie eine entscheidende Rolle. Dies leitet über zum letzten hier zu diskutierenden Problem:

- 15) Bestehen kausalpathogenetische Beziehungen zwischen der ACI und der experimentellen calciphylaktischen Arteriopathie?

Da die ACI viele morphologische Gemeinsamkeiten mit der calciphylaktischen Arteriopathie aufweist, stellt sich die Frage nach der gleichartigen Ätiologie. Nach SEIFERT und DREESBACH (1966) muß eine solche Möglichkeit grundsätzlich diskutiert werden, denn die Regulation der Calcium-Homeostase befindet sich bei den Kindern erst im Aufbau und temporäre Störungen des Ca-Stoffwechsels können zu pathologischen Gefäßveränderungen führen, wenn in einer bestimmten kritischen Zeitperiode eine provozierende Noxe auf das noch wachsende Gefäß-

system einwirkt.

Zur Auslösung einer calciphylaktischen Arterio-pathie sind drei Faktoren notwendig: Sensitizer, Challenger und kritische Zeitperiode.

Der Sensitizer bewirkt die Mobilisierung des Ca-Stoffwechsels, der Challenger führt zu selektiven Veränderungen in bestimmten Rezeptorgeweben, ist also für die Lokalisierung der Verkalkungen verantwortlich. Zur Calcinose kommt es nur dann, wenn beide Faktoren innerhalb eines bestimmten zeitlichen Abstandes - der kritischen Zeitperiode - wirksam werden.

Gibt es Anhaltspunkte für die Existenz dieser Faktoren bei der ACI?

Als Sensitizer kommen alle Mechanismen in Betracht, die an der Regulierung des Ca-Stoffwechsels beteiligt sind und zu einer, evtl. vorübergehenden, Hyperkalzämie führen können, so z.B. das Zusammenspiel von Parathormon und Calcitonin, Vitamin D, die Calciumresorption im Darm, die Glucocorticoide der Nebennierenrinde, die Nierenfunktion und der Ca-Metabolismus im Knochen.

Der Nachweis einer Hyperkalzämie ist bei der ACI jedoch nie gelungen, auch eine D-Hypervitaminose und Veränderungen der Nebenschilddrüsen oder der C-Zellen wurden nie beschrieben. Über Erkrankungen des Darms und der Knochen wird nicht berichtet, auch Nierenerkrankungen werden sehr selten erwähnt. Mit anderen Worten: Der Nachweis eines Sensitizer steht noch aus.

Allerdings muß hier betont werden, daß die Untersuchungen über den Ca-Stoffwechsel sehr lückenhaft sind, der Phosphat-Stoffwechsel wurde nie analysiert und Bilanzuntersuchungen wurden nie durchgeführt.

Die Lokalisierung der Verkalkungen scheint bei der ACI durch Veränderungen der Gefäßwandmucopolysaccharide und der elastischen Fasern bedingt zu sein. Die Analyse der anamnestischen und klinischen Daten der ACI-Fälle läßt aber keine exogenen Noxen erkennen, die im Sinne eines Challenger zu Fehldifferenzierungen dieser Gefäßwandbestandteile führen könnten.

Die Seltenheit der ACI spricht u.E. eher für eine angeborene Anomalie der elastischen Fasern und/oder der Mucopolysaccharide der Gefäßwand, also für einen endogenen Challenger. Die Parallelen zwischen der ACI und der systematisierten Elastorhexie wurden diskutiert.

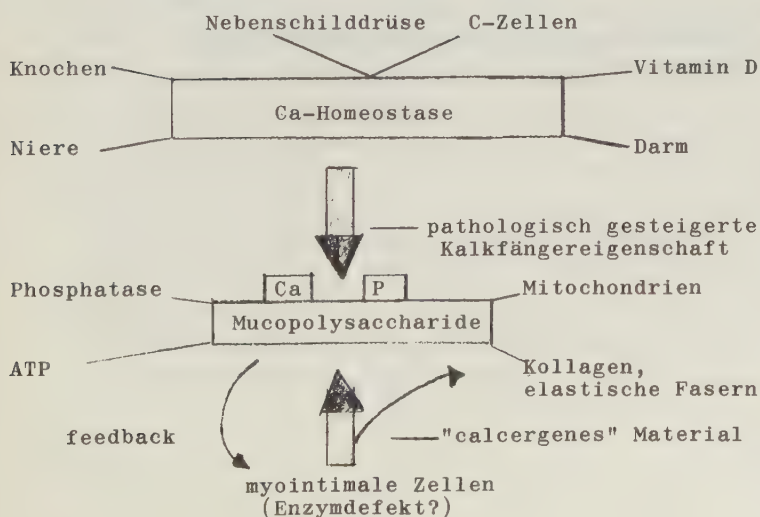
Falls ein Sensitizer-Mechanismus auszuschließen ist, läßt sich definitionsgemäß nicht von einer Calciphylaxie sprechen.

Gewebsverkalkungen ohne vorherige Applikation eines Sensitizer ordnet SELYE (1962) unter dem Begriff "Calcergie" ein. Calcergene nennt er Verkalkungsstoffe, die am Applikationsort lebendes Gewebe zur Aufnahme von Calcium veranlassen (zitiert nach SEIFERT 1965).

Hier wäre zu diskutieren, ob bei der ACI endogene Calcergene in der Arterienwand vorhanden sind. Nach SEIFERT (1965) fungieren die Mucopolysaccharide physiologischerweise als Kalkfänger. Die morphologischen Befunde der ACI könnten dafür sprechen, daß diese Kalkfängereigenschaft der vermehrt nachgewiesenen Mucopolysaccharide und der Kittsubstanz der elastischen Fasern bei der ACI pathologisch gesteigert ist. Eine fehlerhafte chemische Zusammensetzung dieser Kalkfänger könnte dafür verantwortlich sein.

Damit rückt die Produktionsstätte dieser Substanzen in den Mittelpunkt der Diskussion. Nach KNIERIEM (1970) produzieren die myointimalen Zellen die Mucopolysaccharide der Grundsubstanz, Kollagen und elastisches Material. Diese myointimalen Zellen sind bei der ACI tatsächlich vermehrt nachweisbar. Ob es sich dabei um eine reaktive, exogen oder endogen induzierte Hyperplasie handelt, ist unklar. Wir möchten deshalb folgende Hypothese zur Diskussion stellen:

Bei der ACI könnte es sich primär um einen angeborenen, in den myointimalen Zellen lokalisierten Enzymdefekt handeln. Dadurch wird calceragenes Material (fehlerhaft zusammengesetzte Mucopolysaccharide, Kittsubstanzen der elastischen Fasern usw.) produziert. Über einen Feedback-Mechanismus könnte es zu einer den Circulus vitiosus einleitenden Hyperplasie der myointimalen Zellen kommen. Im folgenden Schema haben wir diese Vorstellung vereinfacht dargestellt (in Anlehnung an SEIFERT 1965):



Um diese oder andere Hypothesen zur kausalen Pathogenese der ACI zu beweisen oder zu widerlegen, sollten in Zukunft folgende Forderungen erfüllt werden:

- 1) Exakte Erhebung der Familienanamnese, wobei speziell auf vererbare Störungen des Bindegewebes, insbesondere die systematisierte Elastorhexie, zu achten ist.
- 2) Genaue Kontrolle des Schwangerschaftsverlaufs.
- 3) Exakte Analyse des klinischen Verlaufs, Bilanzuntersuchungen des Mineralhaushalts, insbesondere des Ca- und Phosphat-Stoffwechsels.
- 4) Umfassende postmortale mineralanalytische und feingewebliche, insbesondere histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen der erkrankten Arterien.

Vielleicht käme man so der Ursache dieser bis heute noch immer tödlich verlaufenden Erkrankung auf die Spur und könnte in der Folgezeit eine möglicherweise kausale Therapie entwickeln.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wird über einen 11 Wochen alt gewordenen männlichen Säugling berichtet, der nach normaler Entwicklung plötzlich akut lebensbedrohlich erkrankte und innerhalb von 8 Stunden ad exitum kam.

Klinisch wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer Virusmyocarditis geäußert. Die Obduktion deckte das extrem seltene, ätiologisch und pathogenetisch ungeklärte Krankheitsbild der Arteriopathia calcificans infantum (ACI) auf.

In einer zusammenfassenden Analyse von 87 publizierten Fällen werden die anamnestischen, klinischen und pathologischen Charakteristika der ACI herausgearbeitet. Aufgrund der spezifischen histologischen Befunde wird eine Stadieneinteilung gegeben und anhand der Literaturberichte die Topographie des Gefäßbefalls dargestellt.

Nach der Diskussion der Vorstellungen über den Ablauf der formalen Pathogenese wird eine ausführliche Übersicht über die Hypothesen zur kausalen Pathogenese gegeben.

Anschließend wird die ACI mit der experimentellen calciphylaktischen Arteriopathie verglichen und eine eigene Hypothese zur Ätiologie der ACI aufgestellt. Es wird diskutiert, ob die ACI durch einen angeborenen, in den myointimalen Zellen der Gefäßwand lokalisierten Enzymdefekt hervorgerufen werden könnte. Dadurch wird calcergenes Material (chemisch fehlerhaft zusammengesetzte Mucopolysaccheride und Kittsubstanzen der elastischen Fasern) produziert. Diese pathologischen Gefäßwandfaktoren mit gesteigerter Kalkfängereigenschaft könnten die Ursache für die Verkalkung der Arterien sein.

Literaturverzeichnis

- ACETO, T., BATT, R.E., BRUCK, E., SCHULZ, R.B., PERZ, Y.R.:
Intrauterine hyperparathyreoidism:
a complication of untreated maternal
hypoparathyreoidism.
J.Clin.Endocr. 22, 487, (1966)
- BACON, J.F.: Arterial calcification in infancy
J. Amer. Med. Ass. 188, 933 - 935 (1964)
- BAGGENSTOSS, A.H., KEITH, H.M.: Calcification of the
Arteries of an Infant
J.Pediat.(St. Louis) 18, 95 - 102 (1941)
- BECKER, H., KELLERER, K.: Koronarerkrankungen im Säuglings-
und Kindesalter
Helv. Peadiat.Acta 24, 474 - 492 (1969)
- BEUREN, J., SCHULZE, R., SINAPIUS, D., STOERMER, J.:
Calcinosis of the arteries with coronary
calcification in infancy
Americ. Heart J. 78, 87 - 93 (1969)
- BICKEL, E., JANSEN, W.: Arteriopathia calcificans infantum
Archiv f. Kinderheilkunde 169, 247 - 285
(1963)
- BIGNAMI, A.: La calcificazione idiopatica delle arterie
nel neonato e nel lattante.Arteriopathia
calcificans infantum
Arch. Ital. Pediat. 20, 375 - 385 (1960)
- BODNER, E.: Der Coronartod im Säuglingsalter und die
Endarteriitis stenosans calcificans infantum
Frankf. Z.f. Path. 71, 657 - 676 (1962)
- BOENIG, H.: Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des
Menschen
Leipzig 1950
- BRONSKY, D., KIAMKO, R.T., MONADO, R., ROSENTHAL, J.A.:
Intrauterine hyperparathyreoidism secondary
to maternal hypoparathyreoidism.
Pediatrics 42, 606 - 613 (1968)
- BRYANT, J.H., WHITE, W.H.: A case of calcification of the
arteries and obliterative endarteriitis
associated with hydronephrosis in a
child aged 6 months
Guy's Hosp. Rep. 55, 17 - 28 (1901)
- CHIPMAN, C., D.: Calcific sclerosis of coronary arteries
in an infant
Cand.Med.Ass.J. 83, 955 - 957 (1960)
- CHOFFAT, J.-M.: Morphogenèse de la médiacalcinose du
nourisson
Cardiologica Basel 49, 277 - 292 (1966)
- COCHRANE, W.A., BOWDEN, D.A.: Calcification of the arteries
in infancy and childhood
Springfield Pediatrics 14, 222 - 231 (1954)

- CREVELD, S.v.: Coronary calcification and thrombosis in an infant
Ann. Pediat. 157, 84 - 92 (1941)
- DOERR, W., Gangarten der Arteriosklerose, Heidelberg (1964)
- DONAT, R.Z.: Zum Vorkommen von Mediaverkalkungen im Säuglingsalter
Zeitschr. f.d.ges.Inn.Med. 1, 68-77 (1946)
- DURANTE, G.: Bull.mem.Soc.anat.de Paris 74, 97-, (1899)
- ENDERLE, A., SCHMITZ-MOORMANN, P.: Arteriopathia calcificans infantum.
Histologische u. histochem. Untersuchung
Z.Kinderheilk. 107, 122 - 135 (1969)
- ESSBACH, H.: Paidopathologie 293 - 295
Leipzig 1961
- FANGMANN, R.J., HELLOWIG, C.A.: Histology of coronary arteries in newborn infants
Americ.J.Path.23, 901 - 902 (1947)
- FIELD, M.H.: Medical calcification of arteries of infants
AMA-Archives of Pathology 42, 607 - 618 (1946)
- FORRER, H.: Ausgedehnte Gefäßverkalkung im frühen Kindesalter
Inaugural-Dissertation Zürich 1930
- GABILAN, J.C., HABIB, R., LAJOUANINE, R., ANET, P., RIAKI, M.: L'artériopathie calcifiante infantile
Arch.Franc.Pediat.23, 179-197 (1966)
- GEDIGK, P., ENDERLE, A., SCHMITZ-MOORMANN, P.: Arteriopathia calcificans infantum
Med.Welt N F 20, 2101 - 2102 (1969)
- GELDEREN, H.H.v., GEMUND, J.J.v., ARKENHOUT, H.M.: Arteriopathia calcificans infantum
Maandschr.Kindergeenesk. XXVIII 2 63 - 69 (1959)
- GERLACH, W.: Zitiert nach SEIFERT, G.
Verkalkung und Calciphylaxie
Dtsch.Med.Wschr.90/II, 2334 - 2339 (1965)
- GERLOCZY, F., FARKAS, K.: Hyperparathyreoidism in a newborn-mother with chronic hypoparathyreoidism
Acta.Med.Acad.Hung.4, 73-, (1953)
- GOWER, N.D., PINKERTON, J.R.H.: Idiopathic arterial calcification in infancy
Arch.Dis.Childh. 38, 408 - 411 (1963)
- GREENSTEIN, N.M., KRAMER, L.: Metastatic calcification in a newborn
AMA Amer.J.Dis.Childh. 82, 37 - 42 (1951)
- GRUENWALD, P.: Necrosis in the coronaries of newborn infants
Americ.Heart J. 38, 889 - 897 (1949)

- HAMILTON-GIBBS, J.S.: Death from coronary calcinosis occurring in the baby of a mother presenting with pseudoxanthoma elasticum. *Australias.J.Dermatol.* 11, 145 - 148 (1970)
- HAMPERL, H.: Elastische Fasern als Fremdkörper. Bem. zur sog. Arteriitis temporalis. *Virch. Arch. Path.* 323, 591 - 596 (1953)
- HAUSE, W.A., ANTELL, G.J.: Arteriosclerosis in infancy. *Arch.Path.Chicago* 44, 82 - 86 (1947)
- HIERONYMI, G.: Über den altersbedingten Formwandel elastischer und muskulärer Arterien (Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften) Heidelberg 1956
- HILGENBERG, F.: Coronarsklerose bei einem Säugling. *M Schr. Kinderheilk.* 109, 200-202 (1961)
- HOELZER, H.: Über Arteriosklerose im Kindesalter bei angeborenem vollkommenen Schilddrüsenmangel. *Beitr.z.Path.Anat.* 104, 289-331 (1940)
- HOLM, V.: Arteriopathia calcificans infantum. *Act. Paed. Scand.* 56, 537-540 (1967)
- HUNT, A.C., LEYS, D.C.: Generalized arterial calcification of infancy. *Brit. Med. J.* 1, 385 - 386 (1957)
- LEFF, W.: Über angeborene Verkalkungen, besonders der Arterien. *Virch.Arch.Path.* 281, 377 - 395 (1931)
- IVEMARK, B.J., LAGERGREN, C., LJUNGQVIST, A.: Generalized arterial calcification associated with hydramnions in two stillborn infants. *Acta Paed.Scand.* 135, 103-110 (1962)
- JAFFE, R.: Über einen Fall von Arterioneekrose bei einem Neugeborenen. *Frankf.Z.f.Path.* 15, 118 - 126 (1914)
- JAKOBSTAHL, H.: Verkalkung von Herzmuskelfasern bei einem Kind. *Virch.Arch.Path.* 159, 361 - 364 (1900)
- JANSSEN, W.: Zur Frage der kindlichen Arteriosklerose, besonders der Herzkranzgefäße. *Monatsschr. f. Kinderheilk.* 105, 361 - 366 (1957)
- KNIERIEM, H.J.: Immunhistochemische Untersuchung zur Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Pathohistogenese der Arteriosklerose des Menschen. *Beitr. Path.* 141, 4 - 18 (1970)
- KOOIKER, C.J.: Generalized Arterial Calcification in Infants. *Maandschr.v.Kindergeneesk.* 23, 267 - 285 (1955)

- LEACH, W.B.: Calcific arteriosklerosis of infancy
Can.Med.Ass.J. 73, 733 - 735 (1955)
- LIPMAN, B.L., ROSENTHAL, J.M., LOWENBURG, H.: Arteriosclerosis
in infancy
AMA Amer.J.Dis.Childh. 82, 561 - 566
(1951)
- MAC MAHON, H.E., DICKINSON, P.C.T.: Occlusive Fibroelastosis
of Coronary Arteries in the Newborn
Circulation 35, 3 - 9 (1967)
- MANT, A.K., TROUNCE, J.R., VULLIAMY, D.G.: Disease of the
coronary arteries as a cause of death
infancy and childhood
Guy's Hosp.Rep. 101, 115 - 125 (1952)
- MENTEN, M., V.FETTERMANN, G.H.: Coronary sclerosis in infancy
Amer.J.Clin.Path. 18, 805 - 810 (1948)
- MEURMANN, L., SOMERLASO, D., TUNTERI, L.: Sudden death in infancy
caused by idiopathic arterial calci-
fication
Ann. Paediat.Fenn. 11, 19 - 24 (1965)
- MEYER, W.W.: Arterien calcinosen
Dtsch.med.Wschr. 96, I 1093 - 1098
(1971)
- MÖNCKEBERG, J.G.: Über die reine Mediaverkalkung der
Extremitätenarterien und ihrer Ver-
halten zur Arteriosklerose
Virch.Arch.Path. 171, 141 - 167 (1903)
- MORAN, J., BECKER, S.M.: Idiopathic arterial calcification of
infancy
Amer.J.Clin.Path. 31, 517 - 529 (1959)
- MORAN, J.J., STEINER, G.C.: Idiopathic arterial calcification
in a 5-years-old child
Amer.J.Clin.Path. 37, 521 - 526 (1965)
- MÜLLER, E.: Pathologische Anatomie der Koronar-
thrombose unter besonderer Berück-
sichtigung der Koronarsklerose
und Atheromatose
Verh. dtsch.Ges.Kreislaufforschung
21, 3 - 22 (1955)
- MUTH, D.: Zur Frage der Mediaverkalkung im
frühen Kindesalter
Zbl. Allg.Path.Anat. 91, 107 - 113
(1954)
- NIELSEN, K.: Infantile arterial calcification
Acta Path.Microbiol. Scand. 144,
67 - 69 (1961)
- PAINE, T.D., GRAFTON, W.D.: Calcification of the arteries in
infancy
J.Louisiana State Med. Soc. 122,
344 - 345 (1970)
- PALITZSCH, D.: Systematik der praktischen
Pädiatrie
Stuttgart 1971

- PATHENHEIMER, F., HAMANN, H.: Zum Myocardinfarkt im Säuglingsalter
Kinderärztl. Praxis 33, 59 - 66 (1965)
- PRIOR, J.T., BERGSTROM, V.W.: Generalized arterial calcification in infants
AMA J. Dis. Childh. 76, 91 - 101 (1948)
- REIMERS, H.F.: Die Arteriopathia calcificans infantum
Zeitschr. f. Kreislaufforschung 49, 166 - 181 (1960)
- RICHART, R., BENIRSCHKE, K.: Myocardial infarction in the perinatal period
J. f. Pediatrics (St. Louis) 55, 706 - 712 (1959)
- ROSENFELD, R.: Trisomy of chromosomes 13 - 15 and 17 - 18: its association with infantile arterio sclerosis
Amer. J. Med. Science 244, 763 - 779 (1962)
- RUYS, P.J.A., SEYNHAVE, V.: Algemeene Slagaderverkalking bij Zuigelingen
Ned. T. Geneeskunde 102, 762 - 764 (1958)
- SCH/EIDEGGER, S.: Infantile Arteriosklerose
Frankf. Zeitschr. f. Path. 54, 442 - 450 (1939/40)
- SCHORNAGEL, H.E.: Infantile Arteriosclerose
Nederl. Tijdschr. v. Genesk. 100, 2960 - 2961 (1956)
- SCHORNAGEL, H.E.: Intimal thickening in coronary arteries in infants
Arch. Path. (Chicago) 62, 427 - 432 (1956)
- SEIFERT, G.: Verkalkung und Calciphylaxie
Dtsch. Med. Wschr. 90/II, 2334 - 2339 (1965)
- SEIFERT, G., DREESBACH, H.A.: Die calciphylaktische Arteriopathia
Frankf. Z. Path. 75, 342 - 361 (1966)
- SEIFERT, G., JUNGE-HÜLSING, G.: Morphologische Aspekte bei extraossären Verkalkungsvorgängen
HAUSE, W.W., GERLACH, U.: Rheumatismus und Bindegewebe (Der Rheumatismus Bd. 38)
Darmstadt 1966
- SELYE, H.: Calciphylaxis
Chicago 1962 (University Press)
- SLADDEN, R.A.: Coronary arteriosclerosis and calcification in infancy
J. Clin. Path. 5, 175 - 182 (1952)
- STRYKER, W.A.: Arterial calcification in infancy with special reference to the coronary arteries
Amer. J. Path. 22, 1007 - 1031 (1946)
- STRYKER, W.A.: Coronary occlusive disease in infancy and childhood
Amer. J. Dis. Childh. 71, 280 - 300 (1946)

- SURBEK, K.: Über einen Fall von kongenitaler Verkalkung mit vorwiegender Beteiligung der Arterien
Zbl.Path. 28, 25 - 39 (1917)
- THOMAS, W.A., LEE, K.T., MAC GAVRAN, M.H., RABIN, E.R.: Endocardial fibroelastosis in infants associated with thrombosis and calcification of arteries and myocardial infarcts
New.Engl.J.Med. 255, 464 - 468 (1956)
- TRAISMAN, H.S., LIMPERIS, M.M., TRAISMAN, H.S.: Myocardial infarction due to calcification of the arteries in an infant
AMA J.of Dis.Childh. 91, 34 - 37 (1956)
- URIST, M.R.: Zitiert nach SEIFERT und JUNGE-HÜLSING
- VEROCAY, J.: Arterienverkalkung bei angeborener Lues
Frankf.Z.f.Path. 24, 109 - 135 (1920)
- WAHLGREN, F.: Arteriosclerosis-like arterial disease with myocardial infarcts in an infant
Cardiologica Basel 21, 373 - 379 (1952)
- WEENS, H.S., MARIN, C.A.: Infantile Arteriosclerosis
Radiology 67, 168 - 174 (1956)
- WERNLY, M.: Der primäre Hyperparathyreodismus in LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion S. 940 - 976 Berlin-Heidelberg-New York 1971
- ZISCHKA, W.: Über eine eigenartige Arterienerkrankung beim Neugeborenen und beim Kleinkind (Arteriopathia calcificans infantum)
Beitr.Path.Anatomie 115, 586 - 589 (1955)

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. V. Becker, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen, für die Überlassung des Themas.

Ein Teil der benötigten Unterlagen wurde in dankenswerter Weise von der hiesigen Universitäts-Kinderklinik, Direktor Prof. Dr. A. Windorfer, zur Verfügung gestellt. Mein Dank gilt nicht zuletzt Herrn Dr. M. Stolte, der mir bei der Abfassung der Arbeit mit Hinweisen und Ratschlägen wertvolle Hilfe geleistet hat.

L e b e n s l a u f

Am 8. 8. 1946 wurde ich als Sohn des Dipl.-Ing. Norbert Leopold Jurowich und seiner Frau Elfriede, geb. Stobbe, in Mülheim an der Ruhr geboren.

Nach Besuch der Volksschule von 1953 bis 1957, wurde ich in das Staatliche Gymnasium Mülheim eingeschult, wo ich am 25. 2. 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Nach einjähriger Wartezeit immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen-Nürnberg für Medizin. Hier bestand ich nach dem Sommersemester 1969 die ärztliche Vorprüfung.

Am 14. 2. 1973 legte ich die ärztliche Prüfung an der Universität Erlangen-Nürnberg mit Erfolg ab.



Buchdruckerei Ludwig Müller Erlangen Fahrstraße 5